Fallbuch Biochemie

Timo Brandenburger
Tido Bajorat



80 Fälle aktiv bearbeiten



Thieme

Fallbuch
Biochemie

Timo Brandenburger
Tido Bajorat

80 Fälle aktiv bearbeiten

Georg Thieme Verlag
Stuttgart · New York

Timo Brandenburger
Wilnsdorfer Straße 65
57299 Burbach

Tido Peter Bajorat
Geroldstraße 63
33098 Paderborn

Bibliographische Information der Deutschen Nationalbibliothek
Die Deutsche Nationalbibliothek verzeichnet diese Publikation in der Deutschen Nationalbibliografie; detaillierte bibliografische Daten sind im Internet über http://dnb.d-nb.de abrufbar.

Rüdigerstraße 14
D-70469 Stuttgart
Telefon: + 49/0711/8931-0
Unsere Homepage: http://www.thieme.de

Printed in Germany

Umschlaggestaltung: Thieme Verlagsgruppe
Grafiken: Roland Geyer, Weilerswist
Umschlagfoto: Thieme Verlagsgruppe
Satz: Primustype Hurler, Notzingen
Druck: Grafisches Centrum Cuno GmbH & Co. KG, Calbe

ISBN 3-13-140191-5 1 2 3 4 5 6
ISBN 978-3-13-140191-5

Wichtiger Hinweis: Wie jede Wissenschaft ist die Medizin ständigen Entwicklungen unterworfen. Forschung und klinische Erfahrung erweitern unsere Erkenntnisse, insbesondere was Behandlung und medikamentöse Therapie anbelangt. Soweit in diesem Werk eine Dosierung oder eine Applikation erwähnt wird, darf der Leser zwar darauf vertrauen, dass Autoren, Herausgeber und Verlag große Sorgfalt darauf verwandt haben, dass diese Angabe **dem Wissensstand bei Fertigstellung des Werkes entspricht.**

Für Angaben über Dosierungsanweisungen und Applikationsformen kann vom Verlag jedoch keine Gewähr übernommen werden. **Jeder Benutzer ist angehalten,** durch sorgfältige Prüfung der Beipackzettel der verwendeten Präparate und gegebenenfalls nach Konsultation eines Spezialisten festzustellen, ob die dort gegebene Empfehlung für Dosierungen oder die Beachtung von Kontraindikationen gegenüber der Angabe in diesem Buch abweicht. Eine solche Prüfung ist besonders wichtig bei selten verwendeten Präparaten oder solchen, die neu auf den Markt gebracht worden sind. **Jede Dosierung oder Applikation erfolgt auf eigene Gefahr des Benutzers.** Autoren und Verlag appellieren an jeden Benutzer, ihm etwa auffallende Ungenauigkeiten dem Verlag mitzuteilen.

Vorwort

„We shall not cease from exploration
And the end of all our exploring
Will be to arrive where we started
And know the place for the first time."
(T.S. Eliot)

Ist Biochemie ein trockenes Fach und schwierig zu verstehen? Müssen Studierende der Medizin alle Enzymnamen und Stoffwechselwege auswendig lernen? Ist die Biochemie lediglich die noch schwierigere Verlängerung der oftmals ungeliebten Chemie aus Schultagen? Umfragen unter Medizinstudierenden bestätigen diese Sichtweisen. Wir denken, dass dies nicht so sein muss. Als Dozenten für Biochemie haben wir über viele Jahre unmittelbar erfahren, dass die Probleme mit der Biochemie eng mit der Frage „Wie kann man Biochemie erlernen?" verbunden sind.

Durch die Verknüpfung der Biochemie mit klinischen Fallbeispielen zeigt sich, welchen Nutzen der Medizinstudent aus dem Lerninhalt für seine spätere ärztliche Tätigkeit ziehen kann. Neben einer besseren Vorbereitung auf den Arztberuf, erhöht dies den Spaß am Lernen und erleichtert damit den Zugang zur Biochemie. Daher findet sich in der aktuellen Approbationsordnung eine engere Verknüpfung der vorklinischen Grundlagenfächer mit den Fächern der Klinik. Im Gegenstandskatalog zur Ärztlichen Vorprüfung/Erstem Staatsexamen wurden den einzelnen Themen „Anwendungsbeispiele mit klinischem Charakter" beigefügt. Somit werden auch die schriftlichen und mündlichen Prüfungen in der Vorklinik einen stärkeren Bezug zur klinischen Praxis erfahren.

Das vorliegende Fallbuch nimmt diesen Gedanken auf und bietet dem Vorkliniker die Möglichkeit, die Biochemie selbständig anhand von klinischen Fällen zu erarbeiten. Durch die prägnante Darstellung der Sachverhalte trägt es dazu bei, das umfangreiche Fach in greifbare Lerneinheiten zu unterteilen. Das zeitgemäße didaktische Konzept des Fallbuchs ist somit unsere Antwort auf die Frage, wie man Biochemie erlernen kann. Das Fallbuch Biochemie eignet sich in besonderer Weise zum Erlernen und Vertiefen des Faches, kann aber naturgemäß kein ausführliches Lehrbuch ersetzen.

Bedanken möchten wir uns bei Frau Dr. Petra Fode vom Georg Thieme Verlag, ohne die das Projekt Fallbuch in der Vorklinik nicht realisiert worden wäre. Ein besonderer Dank gilt Frau Dr. Lydia Bothe vom Georg Thieme Verlag, ohne deren unermüdlichen Einsatz das Buch nicht in dieser Form erschienen wäre.

Kritische klinische Anmerkungen verdanken wir Dr. Hans Otto Wagner, Frank Zehrden, Dr. Tatjana Land, Dr. Franz Josef Schlüter, Dr. Ralf Kröning und Dr. Markus Wegmann. Wissenschaftliche Hilfestellung verdanken wir Prof. Dr. Klaus Preissner, Prof. Dr. R. Lill, Prof. Dr. G. Aumüller, PD Dr. B. Wilhelm, Prof. Dr. J. Seitz und Prof. Dr. Alfred Völkl. Allen sei ein herzliches Dankeschön ausgesprochen.

Mehr noch als andere Bücher soll dieses Fallbuch den Wünschen und Vorstellungen der Studenten der Medizin entgegenkommen. Kritische Vorschläge und Stellungnahmen der Leser, aber auch Lob sind daher mehr als erwünscht.

Kassel und Paderborn, im September 2006

Timo Brandenburger und Tido Bajorat

Inhaltsverzeichnis
nach Fällen

Fall	Seite	Beschreibung
1	1	62-Jähriger mit erhöhtem Blutglukosespiegel bei Diabetes mellitus
2	2	18 Monate alter Junge mit Knochendeformierungen bei Vitamin-D-Mangel
3	3	32-Jähriger mit Prionenerkrankung durch abnorm gefaltete Proteine
4	4	45-Jähriger mit reduzierter T-Lymphozytenzahl bei AIDS
5	5	35-jährige Patientin mit Blässe und Müdigkeit bei Eisenmangelanämie
6	6	Molekularbiologische Arbeitsmethoden im Rahmen einer Doktorarbeit
7	7	12-jähriger Junge mit Muskelschwäche bei Mitochondrienerkrankung
8	8	Säugling mit Klitorishypertropie und erhöhtem 17α-Hydroxyprogesteron
9	9	Frühgeborenes mit Atemnot bei Surfactant-Mangel
10	10	56-Jähriger mit Leberversagen durch Infektion mit Hepatitis-B-Virus
11	11	35-Jähriger mit Hämolyse bei Glukose-6-Phosphat-Dehydrogenase-Mangel
12	12	3-Jährige mit Gedeihstörung durch unzureichende Nährstoffaufnahme
13	13	42-Jähriger mit β-Blockertherapie wegen erhöhten Blutdrucks
14	14	Mädchen mit Nachtblindheit bei Vitamin-A-Mangel
15	15	Säugling mit gestörtem Phenylalaninabbau bei Phenylketonurie (PKU)
16	16	Neugeborenes mit Glykogenspeicherkrankheit

! = Schwieriger Fall

	17	17	Therapie der Tuberkulose mit einem Transkriptionshemmstoff
	18	18	43-jähriger Mann mit Blausäure-Vergiftung
	19	19	Säugling mit wiederholten Infektionen bei angeborenem B-Zell-Defekt
	20	20	18-jährige Patientin mit Verhütungswunsch
	21	21	68-Jährige mit Müdigkeit und Sensibilitätsstörungen bei Vitamin-B_{12}-Mangel
	22	22	26-jähriger Patient mit Lipidspeicherkrankheit
	23	23	Alkoholiker mit erhöhter Porphyrinausscheidung im Urin
	24	24	Bewusstloser Patient mit künstlicher Aminosäurenzufuhr
!	25	25	78-Jähriger mit Untergang von Hirngewebe bei Schlaganfall
	26	26	„Sonnenanbeterin“ erkundigt sich über DNA-Schäden durch UV-Strahlung
	27	27	Neugeborenes mit Ikterus bei Pyruvatkinasemangel
	28	28	59-Jährige mit Muskelkrämpfen und erniedrigtem Serum-Kalziumwert
	29	29	6-Jährige mit verlängerter Blutungszeit bei von-Willebrand-Jürgens-Syndrom
	30	30	Beratung bzgl. einer Folsäureprophylaxe vor Eintritt einer Schwangerschaft
	31	31	Säugling mit Fruktoseintoleranz
	32	32	73-Jährige mit erhöhtem Granulozytenwert bei Entzündung
	33	33	Kind mit erhöhtem Ammoniak im Blut bei Ornithin-Transcarbamylase-Mangel
	34	34	65-Jähriger mit vergrößerten Akren bei Wachstumshormonüberschuss
	35	35	Patientin mit Zwölffingerdarmgeschür durch Helicobacter pylori
	36	36	Junge mit Störung der Peroxisomen bei Adrenoleukodystrophie
	37	37	8-Jähriger mit Defekt im Purinstoffwechsel bei Lesch-Nyhan-Syndrom
	38	38	Patient mit alkoholtoxischer Fettleber durch gestörten Fettsäureabbau
	39	39	2 Studenten nach Einnahme des Schmerzmittels ASS
	40	40	74-Jährige mit Thrombose und Therapie mit Vitamin-K-Antagonisten
	41	41	4-Jährige mit erhöhter Homozystinkonzentration im Plasma
	42	42	Neugeborenes mit Galaktosämie

! = Schwieriger Fall

43	43	7-Jährige mit Überdehnbarkeit der Haut bei Ehlers-Danlos-Syndrom
44	44	63-Jähriger mit ACE-Hemmer-Therapie wegen erhöhten Blutdrucks
45	45	17-Jähriger mit erhöhtem Kupfergehalt im Urin bei Morbus Wilson
46	46	46-jährige Patientin mit erhöhtem Bilirubin im Serum und Ikterus
47	47	Therapie mit einem Translationshemmstoff bei Pneumonie
48	48	Junger Mann mit Übergewicht
49	49	Antagonisierung eines Medikaments bei Narkoseausleitung
! 50	50	Säugling mit erhöhter Leucinkonzentration im Urin bei Ahornsirupkrankheit
51	51	Störung des Zitratzyklus bei Beriberi
52	52	Kleinkind mit Mukopolysaccharidspeicherkrankheit
53	53	69-Jährige mit erhöhten Schilddrüsenhormonwerten bei Hyperthyreose
54	54	Kind mit Leberschädigung durch Paracetamolvergiftung
55	55	Chemotherapie mit Pyrimidinanalogon oder Folsäureantagonist
56	56	22-Jähriger Patient mit verlängerter aPTT bei Hämophilie A
57	57	47-jähriger Alkoholiker mit Hirnschädigung bei Vitamin-B_1-Mangel
58	58	16-Jährige mit Ketoazidose bei Diabetes mellitus Typ I
59	59	45-jährige Patientin mit Laktatazidose bei Schock
60	60	Therapie eines Harnwegsinfekts mit einem Gyrasehemmer
61	61	69-Jähriger mit Hyponatriämie und Hyperkaliämie bei Morbus Addison
62	62	58-Jähriger mit erhöhter Serotoninkonzentration im Urin bei Karzinoid
63	63	60-Jähriger mit Anstieg von Kreatinin bei chronischem Nierenversagen
64	64	45-Jähriger mit Ödemen bei Mangel an C_1-Inhibitor
! 65	65	Patient mit Unverträglichkeitsreaktion bei Bluttransfusion
66	66	58-Jähriger mit veränderter Lipid- und Lipoproteinzusammensetzung im Blut
67	67	Patient mit erhöhter Plasmaosmolalität und erniedrigter Urinosmolalität
68	68	31-jährige Patientin mit akuter Pankreatitis bei Gallensteinleiden
69	69	17-Jähriger mit fehlerhaftem Hämoglobin bei Sichelzellanämie
! 70	70	47-jährige Patientin mit Brustkrebs

! = Schwieriger Fall

71 | 71 Patient mit Untersuchung der „Herzenzyme“ nach Herzinfarkt
72 | 72 42-jährige Patientin mit erhöhtem Blutglukosespiegel bei Glukagonom
73 | 73 Mann mit erhöhten Harnsäurewerten
74 | 74 Behandlung einer bakteriellen Infektion mit Penicillin
75 | 75 65-jährige Patientin mit Gallensteinen aus Cholesterin
76 | 76 Patient mit Einnahme von Beruhigungsmitteln wegen Schlafstörungen
77 | 77 4-Jährige mit Hämolyse bei Membrandefekt der Erythrozyten
78 | 78 Junger Mann mit Heuschnupfen
79 | 79 57-jährige Patientin mit Hyperkortisolismus bei Cushing-Syndrom
80 | 80 63-Jähriger mit veränderter Zusammensetzung der Plasmaproteine
Anhang | 301
302 Quellenverzeichnis der Abbildungen
304 Normwerte und Referenzbereiche
305 Überblick Steroidhormonsynthese
306 Überblick Pentosephosphatweg
307 Überblick Häm-Biosynthese
308 Wichtige funktionelle Gruppen
308 Wichtige Reaktionen
310 Wichtige Bindungstypen
311 Sachverzeichnis

! = Schwieriger Fall

Inhaltsverzeichnis
nach Themen

Kohlenhydrate

Fall 11 S. 11
Fall 16 S. 16
Fall 27 S. 27
Fall 31 S. 31
Fall 42 S. 42
Fall 52 S. 52
Fall 59 S. 59
Fall 65 S. 65
Fall 74 S. 74

Aminosäuren, Peptide, Proteine

Fall 3 S. 3
Fall 15 S. 15
Fall 24 S. 24
Fall 33 S. 33
Fall 41 S. 41
Fall 50 S. 50
Fall 62 S. 62
Fall 80 S. 80

Lipide

Fall 9 S. 9
Fall 22 S. 22
Fall 38 S. 38
Fall 48 S. 48
Fall 58 S. 58
Fall 66 S. 66
Fall 75 S. 75

Nukleinsäuren

Fall 6 S. 6
Fall 17 S. 17
Fall 26 S. 26
Fall 37 S. 37
Fall 47 S. 47
Fall 55 S. 55
Fall 60 S. 60
Fall 70 S. 70
Fall 73 S. 73

Hormone

Fall 1 S. 1
Fall 8 S. 8
Fall 13 S. 13
Fall 20 S. 20
Fall 28 S. 28
Fall 34 S. 34
Fall 39 S. 39
Fall 44 S. 44
Fall 53 S. 53
Fall 61 S. 61
Fall 67 S. 67
Fall 72 S. 72
Fall 79 S. 79

Vitamine, Ernährung, Verdauung

Fall 2 S. 2
Fall 12 S. 12
Fall 14 S. 14
Fall 21 S. 21
Fall 30 S. 30
Fall 35 S. 35
Fall 40 S. 40
Fall 57 S. 57
Fall 68 S. 68

Immunchemie

Fall 4 S. 4
Fall 32 S. 32
Fall 64 S. 64
Fall 78 S. 78
Fall 19 S. 19

Subzelluläre Strukturen

Fall 7 S. 7
Fall 36 S. 36
Fall 77 S. 77

Spurenelemente

Fall 5 S. 5
Fall 45 S. 45

Enzyme

Fall 49 S. 49
Fall 71 S. 71

Endoxidation: Atmungskette, Zitratzyklus

Fall 18 S. 18
Fall 51 S. 51

Blut

Fall 23 S. 23
Fall 46 S. 46
Fall 56 S. 56
Fall 69 S. 69
Fall 29 S. 29

Organstoffwechsel

Fall 10 S. 10
Fall 43 S. 43
Fall 63 S. 63
Fall 76 S. 76
Fall 25 S. 25
Fall 54 S. 54

Inhaltsverzeichnis
Antworten und Kommentare

1	82	Insulin
2	85	Vitamin D
3	87	Peptide und Proteine
4	90	T-Lymphozyten (T-Zellen)
5	94	Eisenstoffwechsel
6	96	Molekularbiologische Methoden
7	99	Mitochondrien
8	101	Androgene und Prolaktin
9	103	Phospholipide
10	106	Leber
11	108	Pentosephosphatweg (PPW)
12	111	Verdauung und Resorption von Kohlenhydraten und Proteinen
13	114	Katecholamine
14	116	Vitamin A
15	119	Allgemeine Schritte im Aminosäureabbau und Abbau von Phenylalanin
16	123	Glykogenstoffwechsel
17	126	Transkription

Fall	Seite	Thema
18	128	Atmungskette (oxidative Phosphorylierung)
19	132	B-Lymphozyten (B-Zellen), Antikörper
20	134	Weibliche Sexualhormone (Östrogene, Gestagene)
21	138	Vitamin B_{12} (Cobalamin)
22	140	Lipide
23	144	Häm-Biosynthese
24	146	Aminosäuren
25	149	Apoptose
26	152	Nukleinsäuren
27	155	Glykolyse
28	158	Parathormon, Kalzitonin, Kalzitriol
29	160	Primäre Hämostase
30	163	Folsäure
31	166	Fruktosestoffwechsel
32	168	Zelluläre unspezifische Abwehr
33	170	Harnstoffzyklus
34	173	Somatotropin (STH, Wachstumshormon)
35	174	Magensaft
36	176	Peroxisomen
37	179	Synthese der Purinnukleotide
38	182	Fettsäureabbau (β-Oxidation), Ethanolabbau
39	186	Eikosanoide
40	188	Vitamin K
41	191	Abbau des Kohlenstoffgerüsts der Aminosäuren, Methioninabbau
42	194	Galaktosestoffwechsel
43	196	Kollagen
44	198	Renin-Angiotensin-Aldosteron-System (RAAS), Atriales natriuretisches Peptid (ANP)

45	200	Spurenelemente, Kupfer, Zink
46	202	Häm-Abbau
47	205	Translation
48	209	Fettsäuresynthese, Lipogenese
49	212	Enzymkinetik, Enzyminhibition
50	215	Abbau von Leucin, Isoleucin und Valin
51	217	Zitratzyklus
52	220	Glykosaminoglykane und Proteoglykane
53	223	Schilddrüsenhormone
54	225	Biotransformation
55	227	Synthese der Pyrimidinnukleotid
56	230	Sekundäre Hämostase (Blutgerinnung, plasmatische Gerinnung)
57	235	Vitamin B1 (Thiamin)
58	237	Ketonkörper
59	239	Glukoneogenese und Cori-Zyklus
60	242	Replikation
61	245	Aldosteron und molekularer Wirkungsmechanismus lipophiler Hormone
62	248	Biogene Amine
63	250	Niere
64	254	Komplementsystem
65	257	Blutgruppenantigene, Glykosylierung
66	260	Lipoproteine
67	263	ADH, Oxytocin
68	265	Galle, Pankreassekret und Fettverdauung
69	268	Hämoglobin
70	271	Kanzerogenese
71	273	Enzyme und Koenzyme

72	276	Glukagon und molekularer Wirkmechanismus hydrophiler Hormone über G-proteingekoppelte Signaltransduktion
73	279	Abbau der Purin- und Pyrimidinnukleotide
74	281	Peptidoplykan, Zellwand der Bakterien
75	284	Cholesterin und Gallensäuren
76	286	Neurotransmitter
77	286	Plasmamembran
78	286	Überempfindlichkeitsreaktionen
79	286	Glukokortikoide
80	286	Plasmaproteine und Akute-Phase-Proteine

Glossar

Allosterische Regulation
Durch Bindung eines Moleküls außerhalb des katalytischen Zentrums eines Enzyms wird die räumliche Anordnung im katalytischen Zentrum des Enzyms so abgewandelt, dass sich Substratbindung oder Reaktionsgeschwindigkeit ändern.

Amphiphilie
Chemische Eigenschaft einer Substanz, sowohl in Wasser als auch in Fett löslich zu sein

Anabolismus
Aufbau von körpereigenen Bestandteilen unter Verbrauch von Energie

Anämie
Verminderung der Hämoglobinkonzentration (Hb), des Hämatokrits (Hkt) und/oder der Erythrozytenzahl unter die Norm

Analgetikum
Medikament gegen Schmerzen

Antibiotikum
Stoff, der Bakterien abtötet oder in ihrem Wachstum hemmt

Antigen
Substanz, die durch das Immunsystem als fremd erkannt wird. Generiert eine Gegen-(Anti-)Antwort, z. B. in Form von Antikörpern und Lymphozyten.

Apoptose
Programmierter Zelltod

Arterielle Hypertonie
Erhöhter Blutdruck (>140/90 mmHg)

Arteriosklerose
Umgangsprachlich Arterienverkalkung, bei der sich Blutfette und andere Substanzen in den Arterien ablagern. Durch die Ablagerung und eine entzündliche Reaktion kommt es zu Gefäßverengung und z. T. Mangelversorgung der abhängigen Gewebe.

Bradykardie
Langsame Herzfrequenz (< 50/min)

Basolateral
Bei Zellen, die einen Hohlraum (Lumen) auskleiden: an der zum Interstitium oder zu Nachbarzellen gerichteten Seite

Blutausstrich
Gleichmäßig dünnes Ausstreichen von Blut auf einem Objektträger, Anfärben des Blutes; Betrachten des Objektträgers unter dem Mikroskop mit Beurteilung der Blutzellen (z. B. Größe, Form)

Blutgasanalyse
Bestimmung der Partialdrücke der Atemgase (Sauerstoff, Kohlendioxid) meist im arteriellen Blut, häufig ergänzt durch Parameter des Säure-Base-Haushalts

Chelat
Komplex aus Metallion und organischer Verbindungen

Chylomikronen
Lipoproteine, die mit der Nahrung aufgenommene Triglyzeride transportieren

Dehydrierung
Abspaltung von Wasserstoff aus meist organischen Molekülen, Oxidation

Decarboxylierung
Entfernung der Carboxylgruppe

Desaminierung
Entfernung der Aminogruppe

Dimerisierung
Zusammenlagerung zweier Teilchen

Emulgation
Bildung einer Emulsion (feinste Verteilung einer Flüssigkeit in einer anderen, nicht mit ihr mischbaren Flüssigkeit); verhindert die Zusammenlagerung von Teilchen

Enantiomere
Moleküle mit einem Chiralitätszentrum, die sich wie Bild und Spiegelbild zueinander verhalten

Epimerisierung
Bezeichnung für die Konfigurationsumkehr an einem asymmetrischen Kohlenstoffatom

Eukaryont
Organismus, in dem das genetische Material einer Zelle durch eine Kernmembran vom Zytoplasma getrennt ist

Exozytose
Stofftransport aus der Zelle heraus

Hämatom
Bluterguss

Hämolyse
Zerfall von Erythrozyten mit Austritt von Hämoglobin

Humoral
Die Körperflüssigkeiten betreffend

Hydrophilie
Eigenschaft einer chemischen Verbindung, Wasser aufzunehmen oder in Wasser einzudringen

Hydrophobie
Eigenschaft einer Verbindung, Wasser abzustoßen

Hypoglykämie
Verminderte Glukosekonzentration im Blut ($<$ 60 mg/dl bzw. 3,3 mmol/l)

Iatrogen
Durch den Arzt verursacht

Ikterus
Gelbfärbung von Haut, Schleimhäuten, Konjunktiven und inneren Organen (Gelbsucht)

Interleukine
Zählen zu den Zytokinen; körpereigene Botenstoffe, die von Zellen des Immunsystems gebildet werden und wiederum auf Zellen des Immunsystems wirken

Isomerisierung
Umlagerungsreaktion, bei der eine chemische Verbindung in eine andere Verbindung mit gleicher Summenformel, aber unterschiedlicher chemischer Struktur überführt wird

Katabolismus
Abbaustoffwechsel

Kompetitive Hemmung
Biochemischer Vorgang, bei dem zwei Agenzien um die Besetzung eines Rezeptors oder Enzyms konkurrieren

Ligandengesteuerter Ionenkanal
Offenwahrscheinlichkeit eines Ionenkanals wird durch einen Liganden (z. B. Transmitter, Hormon) gesteuert

Lipophilie
Gute Löslichkeit in Fetten und Ölen

Lipophobie
Schlechte Löslichkeit in Fetten und Ölen

Luminal
Bei Zellen, die einen Hohlraum (Lumen) auskleiden: an der zum Hohlraum gerichteten Seite

Mizellen
Gruppe von Molekülen mit hydrophoben und hydrophilen Anteilen, wobei die hydrophilen Anteile die hydrophoben umschließen

Nekrose
Absterben von Zellen, Zellverbänden, Gewebe, Organen

Ödem
Flüssigkeitsansammlung im Gewebe

Opsonierung
Anlagerung von Stoffen an körperfremde Substanzen zur Begünstigung der Phagozytose

Osmolalität
Menge aller in einer Lösung osmotisch wirksamen Moleküle pro Kilogramm Wasser (Einheit: osmol/kg)

Oxidation
Entzug von Elektronen

Phagozytose
Aufnahme fester Partikel in das Zellinnere von Fresszellen zum enzymatischen Abbau

Plasmid
Kleines ringförmiges DNA-Molekül, das neben der DNA in Bakterien vorliegen kann

Prävalenz
Anzahl von Individuen in einer Population, die an einer bestimmten Erkrankung leiden

Prokaryont
Organismus, in dem das genetische Material nicht durch eine Zellmembran vom Zytoplasma getrennt ist

Prosthetische Gruppe
An ein Enzym fest gebundene Komponente (Koenzym), die bei enzymatischen Reaktionen Elektronen oder Gruppen vorübergehend aufnehmen kann

Reduktion
Zufuhr von Elektronen

Serinprotease
Enzyme, die v. a. in Gerinnungskaskade und Komplementsystem vorkommen; enthalten im katalytischen Zentrum einen Serin-Rest und können damit Peptidbindungen angreifen

Tachykardie
Erhöhte Herzfrequenz (>100/min)

Thrombose
Vollständiger oder teilweiser Verschluss von Gefäßen

Thrombus
Blutgerinnsel

Transaminierung
Übertragung einer Aminogruppe einer Aminosäure auf eine Ketosäure

Tumor
Geschwulst; örtliche, umschriebene Zunahme von Gewebevolumen

Zytokine
Körpereigene Botenstoffe, die von vielen verschiedenen Zellen gebildet und sezerniert werden, um andere Zellen zu regulieren

Zytostatikum
Stoff, der das Zellwachstum hemmt; Einsatz in der Tumortherapie

Abkürzungen

ACTH	adrenokortikotropes Hormon
ADP	Adenosindiphosphat
ALT	Alaninaminotransferase
aPTT	aktivierte partielle Thromboplastinzeit
ASS	Acetylsalicylsäure (Aspirin)
AST	Aspartataminotransferase
ATP	Adenosintriphosphat
cAMP	zyklisches Adenosinmonophosphat
2,3-BPG	2,3-Bisphosphoglyzerinsäure
CD	Cluster of Differentiation
cGMP	zyklisches Guanosinmonophosphat
COMT	Katecholamin-O-Methyltransferase
CRP	C-reaktives Protein
DAG	Diacylglyzerin
ER	endoplasmatisches Retikulum
FSH	follikelstimulierendes Hormon
GDP	Guanosindiphosphat
GLDH	Glutamatdehydrogenase
GnRH	Gonadotropin Releasing Hormon
GOT	Glutamat-Oxalacetat-Transaminase (neue Bezeichnung: AST)
GPT	Glutamat-Pyruvat-Transaminase (neue Bezeichnung: ALT)
GLUT	Glukosetransporter
GTP	Guanosintriphosphat
HLA	humanes Leukozytenantigen
IP_3	Inositoltrisphosphat
LDH	Laktatdehydrogenase
LH	luteinisierendes Hormon
MAO	Monoaminoxidase
MCH	Mean Corpuscular Hemoglobin (mittlere Hämoglobinmasse pro Erythrozyt)
MCV	Mean Corpuscular Volume (mittleres Volumen eines Erythrozyten)
MHC	Major Histocompatibility Complex
NAD	Nikotinamid-Adenin-Dinukleotid
NADP	Nikotinamid-Adenin-Dinukleotid-Phosphat
PALP	Pyridoxalphosphat
PRPP	Phosphoribosylpyrophosphat
THF	Tetrahydrofolsäure
ZNS	zentrales Nervensystem



Fälle



!!! Schwierige Frage

1 62-Jähriger mit erhöhtem Blutglukosespiegel bei Diabetes mellitus

In Ihrer Hausarztpraxis stellt sich ein 62-jähriger stark übergewichtiger Patient (Körpergröße 168 cm, Körpergewicht 100 kg) wegen folgender Symptome vor: Mundtrockenheit, übermäßiger Durst (Polydipsie), vermehrtes Wasserlassen (Polyurie), seit längerer Zeit verminderte Leistungsfähigkeit. Zudem litt der Patient zuletzt wiederholt unter Harnwegsinfekten. Das von Ihnen abgenommene Blut ergibt einen stark erhöhten Nüchternblutglukosewert von 324 mg/dl (17,9 mmol/l). Das HbA_{1c} ist mit 10,4 % ebenfalls erhöht (Norm <6 %). Sie teilen dem Patienten mit, dass er an Diabetes mellitus leidet.

Der Diabetes mellitus beruht auf einem absoluten Insulinmangel oder auf einer mangelhaften Reaktion der Zielzellen auf das Insulinsignal.

1.1 **Beschreiben Sie Struktur, Synthese und Sekretionsmodus des Insulins!**

1.2 **Welche Stoffwechselprozesse in Leber, Muskulatur und Fettgewebe werden durch Insulin beeinflusst?**

1.3 **Welche Enzyme werden dabei durch Insulin aktiviert oder gehemmt?**

1.4 **Was versteht man unter HbA1 c? Warum wird es bestimmt?**

!!! **1.5** **Was sind gefürchtete Spätkomplikationen bei nicht oder unzureichend behandeltem Diabetes mellitus?**

➜ Antworten und Kommentar Seite 82

2 18 Monate alter Junge mit Knochendeformierungen bei Vitamin-D-Mangel

Als Arzt einer Nichtregierungsorganisation waren Sie im Jahr 2006 in einem Krisengebiet tätig. In Ihrem Tagebuch haben Sie am 28.6.2006 die Anamnese eines 18 Monate alten Jungen notiert: „Heute unterernährten, unruhigen 18 Monate alten Jungen mit Vitamin-D-Mangel (Rachitis) gesehen. Bereits mit bloßem Auge waren die Deformierungen der Oberschenkelknochen zu erkennen, die als O-Beine imponierten. Auf der Brust waren die bei Rachitis typischen Auftreibungen der Rippen an der Knorpel-Knochen-Grenze zu sehen (sog. rachitischer Rosenkranz).“ Dazu haben Sie ein Foto, welches Sie von dem kleinen Jungen aufgenommen hatten, gelegt.



18 Monate altes Mädchen mit ausgeprägtem rachitischem Rosenkranz (Auftreibung der Knorpel-Knochen-Grenze an den Rippen)

2.1 Wie wird Vitamin D vom menschlichen Körper synthetisiert und in die aktive Form überführt?

2.2 Wie wird die Vitamin-D-Synthese reguliert?

2.3 Welche Wirkungen hat Kalzitriol?

Sie haben der Mutter damals Vitamin-D-Tabletten für den Jungen mitgegeben und sie gebeten, dem Kind etwas mehr Tageslicht zu gönnen.

2.4 Warum haben Sie dies getan?

→ Antworten und Kommentar Seite 85

3 32-Jähriger mit Prionenerkrankung durch abnorm gefaltete Proteine

Sie sind Assistenzarzt in einer Universitätsklinik für Neurologie und betreuen einen 32-jährigen Familienvater. Dieser hatte wegen Schlafstörungen seinen Hausarzt aufgesucht. Später traten Halluzinationen, Vergesslichkeit, Aggressivität, Sprach-, Seh-, und Koordinationsstörungen auf. Der Hausarzt hatte ihn daraufhin in die Universitätsklinik eingewiesen. Während des Krankenhausaufenthaltes verschlechtert sich der Zustand des Patienten zusehends. Alle Therapieversuche bleiben erfolglos. Eine Diagnose kann nicht gestellt werden. Heute erfahren Sie in der Morgenbesprechung, dass der Patient in der Nacht verstorben und zur Obduktion beim Pathologen sei. Am Nachmittag ruft der Pathologe Sie an und fragt, ob Sie und Ihre Kollegen in das Institut für Pathologie kommen wollen. Er hätte die Ursache für die Symptome des Patienten gefunden. Sie eilen sofort mit Ihren Kollegen zum Pathologen. Dieser zeigt Ihnen, dass das Gehirn schwammartig verändert ist. Er stellt die Diagnose Creutzfeldt-Jakob-Erkrankung.

3.1 Was sind Peptide? Wie entstehen sie?

Die Creutzfeld-Jakob-Erkrankung wird durch Prione – abnorm gefaltete Proteine – hervorgerufen.

3.2 Wann spricht man von Proteinen? Erläutern Sie die unterschiedlichen Konformationsebenen von Proteinen!

3.3 Welche Funktionen haben Peptide und Proteine im menschlichen Körper?

➜ Antworten und Kommentar Seite 87

4 45-Jähriger mit reduzierter T-Lymphozytenzahl bei AIDS

Sie arbeiten auf einer Station für Infektiologie und betreuen u. a. einen 45-jährigen Patienten, der seit 8 Jahren HIV-positiv ist. Seit einem Jahr hat er AIDS, das Endstadium einer HIV-Infektion. Die stationäre Aufnahme erfolgte aktuell wegen einer schweren Lungenentzündung mit dem Erreger Pneumocystis carinii. Außerdem stellten Sie bei der körperlichen Untersuchung eine Infektion der Mundschleimhaut mit dem Pilz Candida albicans fest. Bei beiden Infektionen handelt es sich um opportunistische Infektionen, d. h. Infektionen mit Erregern, die bei intaktem Immunsystem unterdrückt werden können und nur bei Abwehrschwäche zu einer Erkrankung führen.

4.1 **Geben Sie einen groben Überblick über die Komponenten des Immunsystems! Unterscheiden Sie hierbei zwischen spezifischer und unspezifischer Immunabwehr!**

Bei dem Patienten haben Sie auch Blut abgenommen. Sie stellen fest, dass die $CD4^{+}$-T-Lymphozyten auf 200/µl gefallen sind (Norm 500/µl).

4.2 **Wie werden T-Lymphozyten eingeteilt, und welche Funktionen haben die verschiedenen T-Lymphozyten-Populationen?**

4.3 **Beschreiben Sie die Reifung der T-Lymphozyten!**

MHC spielen eine wichtige Rolle bei der Antigenpräsentation für T-Lymphozyten.

4.4 **Was versteht man unter MHC?**

→ Antworten und Kommentar Seite 90

5 35-jährige Patientin mit Blässe und Müdigkeit bei Eisenmangelanämie

Eine 35-jährige Patientin kommt in Ihre Allgemeinarztpraxis und klagt über Müdigkeit und Abgeschlagenheit. Sie könne sich auch schlechter konzentrieren und leide häufig unter Kopfschmerzen. Sie untersuchen die Patientin und stellen fest, dass Haut und Schleimhäute der Patientin blass sind. Sie vermuten aufgrund dieser Symptome, dass die Patientin unter einer Anämie (Blutarmut) leidet und veranlassen eine Blutuntersuchung. Auffällig sind folgende Laborwerte: Erythrozyten ↓, Hämoglobin (Hb) ↓, MCV ↓, Eisen ↓ und Serum-Ferritin ↓. Sie stellen die Diagnose Eisenmangelanämie. In der Anamnese haben Sie von der Patientin erfahren, dass sie starke Menstruationsblutungen habe. Starke Blutungen führen zu größeren Eisenverlusten, so dass dies die Ursache für die Eisenmangelanämie sein könnte.

5.1 Wo befindet sich Eisen im menschlichen Körper?

Sie verschreiben der Patientin ein Eisenpräparat, damit der Eisenmangel wieder behoben wird.

5.2 In welcher Form wird Eisen im Darm aufgenommen? Wie kann die Eisenaufnahme im Darm gefördert werden, und welchen Zusatz sollten daher Eisenpräparate enthalten?

5.3 Wie gelangt Eisen vom Darm ins Gewebe, und in welcher Form wird es dort gespeichert?

!!! **5.4** Was ist Ferritin? Was bedeutet der erniedrigte Ferritin-Spiegel bei der Patientin?

➜ Antworten und Kommentar Seite 94

6 Molekularbiologische Arbeitsmethoden im Rahmen einer Doktorarbeit

Sie planen, eine Doktorarbeit zu schreiben, und sind heute das erste Mal mit Ihrem Doktorvater verabredet. In Ihrer Arbeit geht es um den Nachweis der Expression einer Membran-ATPase in den Geschlechtsorganen der männlichen Ratte. Ihr Doktorvater bittet Sie darum, in den nächsten Wochen den theoretischen Hintergrund der von Ihnen anzuwendenden Methoden zu erfassen. Es handelt sich um Polymerase-Kettenreaktion (PCR = Polymerase Chain Reaction), Agarose-Gelelektrophorese, Klonierung und Northern Blot. Gleichzeitig gibt er Ihnen Literatur über Ihr Thema mit.

6.1 **Was versteht man unter PCR? Welchen Reaktionsansatz benötigen Sie für eine PCR? Wie läuft die PCR ab?**

6.2 **Welche Bedeutung hat die reverse Transkriptase für die PCR?**

Im Anschluss an die PCR werden die entstandenen DNA-Fragmente ihrer Länge nach mittels Agarose-Gelelektrophorese aufgetrennt.

6.3 **Erläutern Sie das Prinzip der Agarose-Gelelektrophorese!**

Sie lesen in den Materialien auch etwas über Restriktionsenzyme.

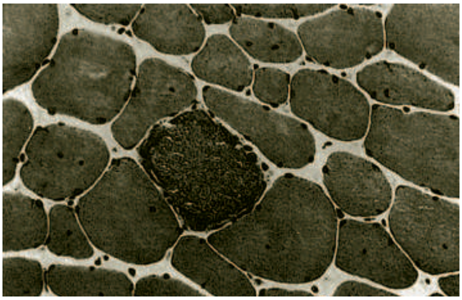
6.4 **Was sind Restriktionsenzyme? Wozu werden sie im molekularbiologischen Labor eingesetzt?**

6.5 **Welche Blot-Verfahren gibt es neben dem Northern Blot noch? Was wird mit den Verfahren jeweils nachgewiesen?**

→ Antworten und Kommentar Seite 96

7 12-jähriger Junge mit Muskelschwäche bei Mitochondrienerkrankung

Als Assistent einer Klinik für Neurologie behandeln Sie einen 12-jährigen Jungen, der folgende Symptome aufweist: Lähmung der äußeren Augenmuskeln (externe Ophthalmoplegie) mit Herabhängen der Oberlider (Ptosis), Herzrhythmusstörungen, proximale Muskelschwäche und erhöhtes Liquoreiweiß. In der Muskelbiopsie konnten sog. Ragged-red-Fibers nachgewiesen werden (s. Abb.). Eine genetische Analyse ergab ausgedehnte Mutationen der mitochondrialen DNA. Der Junge leidet an einer seltenen Mitochondrienerkrankung, dem Kearns-Sayre-Syndrom.



Im Zentrum der Abbildung findet sich eine Muskelfaser mit „zerrissenen (= ragged) und fragmentierten Myofibrillen sowie subsarkolemmalen Mitochondrienagglomerationen, welche sich in einer Spezialfärbung rot darstellen, sog. Ragged-red-Fiber.

7.1 Wie sind Mitochondrien aufgebaut?

7.2 Beschreiben Sie den Aufbau der inneren Mitochondrienmembran!

7.3 Was besagt die Endosymbiontentheorie? Welche Belege gibt es hierfür?

7.4 Welche wichtigen Stoffwechselprozesse laufen in Mitochondrien ab?

!!! 7.5 Wie ist die mitochondriale DNA (mtDNA) des Menschen organisiert, und für welche Proteine kodiert sie?

➜ Antworten und Kommentar Seite 99

8 Säugling mit Klitorishypertropie und erhöhtem 17α-Hydroxyprogesteron

Sie arbeiten auf einer Station für Geburtshilfe. Unmittelbar nach der Geburt war bei einem weiblichen Säugling eine Klitorishypertrophie aufgefallen (s. Abb.). Nun ist das Kind 4 Tage alt und leidet zusätzlich unter Erbrechen und Durchfall. Im Rahmen der Diagnostik haben Sie daher auch Blut abgenommen. Folgende Werte sind auffällig: Natrium ↓, Kalium ↑, Kortisol ↓, ACTH ↑, 17α-Hydroxyprogesteron ↑↑.



Säugling mit Klitorishypertrophie

!!! **8.1** **Erläutern Sie, warum es zu diesen Symptomen und Laborwerten kommt!**

8.2 **Welche Wirkungen besitzen Androgene?**

8.3 **In welche aktivere Form kann Testosteron umgewandelt werden?**

Bei der Visite erzählt Ihnen die Mutter des Säuglings nebenbei, dass sie ja stille und deswegen nicht verhüten müsse. Sie klären sie auf, dass Stillen keine zuverlässige Verhütungsmethode ist.

8.4 **Welches Hormon wird beim Stillen ausgeschüttet und verhindert meist die Ovulation? Nennen Sie Wirkungen dieses Hormons!**

➜ Antworten und Kommentar Seite 101

9 Frühgeborenes mit Atemnot bei Surfactant-Mangel

Sie werden als Kinderarzt in den Kreißsaal gerufen, weil eine 35-jährige Schwangere in der 31. Schwangerschaftswoche plötzlich Wehen bekommen hatte. Die Wehen ließen sich nicht mehr hemmen, so dass es zur Geburt des Kindes kam. Sie bekommen das Kind unmittelbar nach der Geburt zur Untersuchung und weiteren Betreuung gereicht und bemerken, dass es unter schwerer Atemnot leidet. Sie vermuten, dass diese Atemnot auf einen Surfactant-Mangel zurückzuführen ist. Dieser tritt häufig bei Frühgeborenen auf.

Surfactant besteht aus Phospholipiden.

9.1 **Wie werden Phospholipide eingeteilt? Nennen Sie einige Phospholipide und deren Funktion!**

9.2 **Erläutern Sie den Aufbau der Glyzerophospholipide!**

!!! **9.3** **Beschreiben Sie die Biosynthese der Glyzerophospholipide!**

9.4 **Wo wird Surfactant gebildet, und woraus besteht es?**

9.5 **Warum kommt es bei Surfactant-Mangel zu Atemnot?**

➜ Antworten und Kommentar Seite 103

10 56-Jähriger mit Leberversagen durch Infektion mit Hepatitis-B-Virus

Auf einer Intensivstation betreuen Sie einen 56-jährigen Patienten mit akutem Leberversagen. Der Patient ist bewusstlos („Leberkoma"), die Hautfarbe ist gelb (Ikterus), er neigt zu Blutungen und riecht nach roher Leber (Foetor hepaticus). Ursache des Leberversagens war eine Infektion durch das Hepatitis-B-Virus. Durch eine überschießende Immunantwort hat der Körper die mit Viren befallenen Leberzellen zerstört.
Die Leber erfüllt zahlreiche Stoffwechselfunktionen, die bei diesem Patienten mit Leberversagen gestört sind.

10.1 Nennen Sie Stoffwechselfunktionen der Leber!

10.2 Welche Exportproteine werden von der Leber gebildet? Nennen Sie Funktionen der Exportproteine!

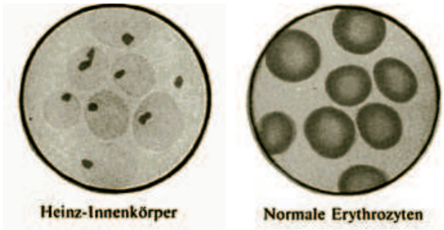
10.3 Warum hat der Patient einen Ikterus?

!!! **10.4** Warum hat der Patient Blutgerinnungsstörungen?

→ Antworten und Kommentar Seite 106

11 35-Jähriger mit Hämolyse bei Glukose-6-Phosphat-Dehydrogenase-Mangel

Ein 35-jähriger italienischer Patient stellt sich bei Ihnen in der Notfallambulanz Ihres Krankenhauses vor. In der Anamnese erheben Sie, dass er 3 Tage zuvor wegen einer Nierenkolik mit Metamizol, einem Schmerzmittel mit krampflösender Wirkung, behandelt worden ist. Nach 2-tägiger Beschwerdefreiheit habe er nun wieder Bauchschmerzen und fühle sich schlapp. Seine Haut habe sich gelb verfärbt, auch sein Urin sei auffällig dunkler als normal. Die Labordiagnostik zeigt folgende Werte: Das Hämoglobin (Hb) ist mit 10 g/dl erniedrigt (Norm 14–18 g/dl); Bilirubin, Laktatdehydrogenase (LDH) und die Retikulozytenzahl sind erhöht. Beim Blutausstrich sehen Sie in den Erythrozyten durch Oxidation denaturiertes Hämoglobin, sog. Heinz-Innenkörperchen (s. Abb.).



Blutausstrich mit Heinz-Innenkörperchen und zum Vergleich ein Blutausstrich mit normalen Erythrozyten

Ihre Verdachtsdiagnose lautet Glukose-6-Phosphat-Dehydrogenase-Mangel (G-6-P-DH-Mangel; Syn. Favismus). Bei diesem Krankheitsbild ist die Aktivität der Glukose-6-Phosphat-Dehydrogenase im Pentosephosphatweg (Hexosemonophosphatweg) der Erythrozyten stark vermindert. Durch bestimmte Auslöser kommt es bei diesem Defekt durch Zerstörung von Erythrozyten zu einer hämolytischen Anämie.

11.1 **Erläutern Sie die Aufgaben des Pentosephosphatweges (PPW)!**

11.2 **Beschreiben Sie die Glukose-6-Phosphat-Dehydrogenase-Reaktion, und erläutern Sie ihre Bedeutung und Regulation!**

11.3 **Beschreiben Sie die Struktur von Glutathion und seine Funktion in Erythrozyten!**

11.4 **Wie wirkt sich ein Mangel an Glukose-6-Phosphat-Dehydrogenase in den Erythrozyten unter oxidativem Stress aus?**

➜ Antworten und Kommentar Seite 108

12 3-Jährige mit Gedeihstörung durch unzureichende Nährstoffaufnahme

Nachdem Sie die Facharztprüfung in Pädiatrie gemacht haben, übernehmen Sie eine Kinderarztpraxis. Heute lernen Sie zum ersten Mal ein 3-jähriges Mädchen kennen. Sie diagnostizieren eine Pneumonie. Aus der Karteikarte erfahren Sie, dass die kleine Patientin seit 2 Jahren wegen wiederholter Bronchitiden immer wieder in Behandlung war. Ihnen fällt zudem auf, dass das Mädchen für sein Alter recht klein und leicht ist und unterernährt wirkt. Auf Nachfrage erzählt Ihnen die Mutter, dass das Kind immer wieder unter Bauchschmerzen und Blähungen leide und voluminöse, fettig-glänzende Stühle absetze. Aufgrund dieser Anamnese (wiederholte bronchopulmonale Infektionen, Gedeihstörung und voluminöse, fettig-glänzende Stühle) denken Sie an Mukoviszidose. Dies ist eine angeborene Stoffwechselkrankheit, bei der ein zähes, dickflüssiges Sekret von exokrinen Drüsen gebildet wird. Dadurch verstopfen die Ausführungsgänge, und es kommt zu wiederholten Entzündungen innerhalb von Organen mit exokrinen Drüsen. Besonders betroffen ist davon die Lunge, das Sekret verstopft die Bronchiolen, es kommt zu chronischen Entzündungen der Atemwege und der Lunge (bronchopulmonale Infektionen). Das Pankreas kann durch Verstopfung seiner Ausführungsgänge nicht genug Verdauungsenzyme ausschütten, so dass alle Nahrungsbestandteile nur ungenügend verdaut und nicht aufgenommen werden können. Hieraus entwickelt sich eine Gedeihstörung, die Patienten leiden unter Bauchschmerzen und setzen voluminöse, fettig-glänzende Stühle ab.



3-jähriges mangelernährtes Mädchen mit Mukoviszidose

12

12.1 Wie sollte die Nahrung zusammengesetzt sein? Welche Nahrungsbestandteile sind essenziell?

Bei Mukoviszidose ist die Verdauung und Resorption der Kohlenhydrate gestört.

12.2 Erläutern Sie, wie Kohlenhydrate verdaut und resorbiert werden!

Bei Mukoviszidose ist auch die Verdauung und Resorption der Proteine gestört.

12.3 Erläutern Sie, wie Proteine verdaut und resorbiert werden!

➜ Antworten und Kommentar Seite 111

13 42-Jähriger mit β-Blockertherapie wegen erhöhten Blutdrucks

Ein 42-jähriger Bankangestellter kommt zu Ihnen in die Hausarztpraxis, weil der Betriebsarzt bei ihm einen erhöhten Blutdruck (155/95 mmHg) festgestellt hatte. Auch Sie messen diesen Blutdruck und erheben eine Anamnese bei dem Patienten. Sie erfahren von dem Patienten, dass er immer gesund gelebt habe, hin und wieder ein Gläschen Rotwein trinke, das Rauchen 17 Jahre zuvor eingestellt habe. Auch der Stress auf Arbeit halte sich in Grenzen. Sie führen anschließend eine ausführliche Diagnostik durch, bei der Sie u. a. verschiedene Blutwerte bestimmen, eine 24-Stunden-Blutdruckmessung und ein EKG durchführen. Dabei können Sie keine Ursache für den Bluthochdruck finden und gehen von einem essenziellen (primären) Bluthochdruck aus. Zur Einstellung des Blutdrucks verschreiben Sie dem Patienten einen β-Rezeptorantagonisten (sog. β-Blocker).

Durch einen β-Blocker wird die Wirkung der Katecholamine Adrenalin und Noradrenalin abgeschwächt.

13.1 **Aus welcher Ausgangssubstanz werden die Katecholamine gebildet, welche Zwischenprodukte entstehen dabei?**

13.2 **Nennen Sie Wirkungen, die Katecholamine über α_1-, α_2-, β_1- und β_2-Rezeptoren auslösen! Welche Second Messenger und G-Proteine sind an der Signalvermittlung jeweils beteiligt?**

Sie haben bei dem Patienten auch die Metabolite des Katecholaminabbaus im Urin bestimmt.

13.3 **Wie werden die Katecholamine abgebaut? Welche Metabolite sind im Urin nachweisbar?**

Sie haben bei dem Patienten einen β-Rezeptorantagonisten gewählt, der selektiv die β_1-Rezeptoren blockiert (sog. β_1-selektiver Blocker oder kardioselektiver β-Blocker).

!!! **13.4** **Welche Wirkungen hat ein β_1-selektiver Blocker?**

➜ Antworten und Kommentar Seite 114

14 Mädchen mit Nachtblindheit bei Vitamin-A-Mangel

Sie arbeiten als Arzt einer Entwicklungshilfeorganisation in Afrika. Ihnen wird ein erblindetes Mädchen vorgestellt. Bei der Untersuchung sehen Sie, dass die Hornhaut stark geschädigt ist (s. Abb.). Ursache dieser Hornhautveränderungen ist ein Vitamin-A-Mangel, der in Entwicklungsländern häufig bei Kindern auftritt.



Kind mit irreversiblen Hornhautschäden bei Vitamin-A-Mangel

Vitamin A gehört zu den fettlöslichen Vitaminen.

14.1 Füllen Sie die Übersicht zu den fettlöslichen Vitaminen aus!

Vitamin (Trivialname)	Aktive Form	Funktion(en)	Vorkommen

14.2 In welcher Form wird Vitamin A meist aufgenommen? Wie wird es umgewandelt und gespeichert?

14.3 Welche Funktionen übernimmt Vitamin A?

14.4 Erläutern Sie den Sehvorgang!

!!! **14.5** Welches ist das erste Symptom bei Vitamin-A-Mangel?

➜ Antworten und Kommentar Seite 116

15 Säugling mit gestörtem Phenylalaninabbau bei Phenylketonurie (PKU)

Sie arbeiten als Assistent in einer Universitäts-Kinderklinik und erhalten das Ergebnis des Neugeborenscreenings eines 6 Tage alten Säuglings. Der Wert für Phenylalanin im untersuchten Bluttropfen ist stark erhöht.

Sie gehen von einer Störung des Phenylalaninabbaus aus.

15.1 **Welches Enzym baut Phenylalanin im ersten Reaktionsschritt ab? Welches Koenzym ist daran beteiligt?**

Eine Störung des Koenzyms konnten Sie ausschließen, so dass Sie von einem Defekt des Enzyms ausgehen. Sie stellen die Diagnose klassische Phenylketonurie (PKU).

15.2 **Welche Aminosäure entsteht normalerweise im ersten Schritt beim Abbau von Phenylalanin?**

Diese Aminosäure dient als Ausgangssubstanz für zahlreiche Biosynthesen.

15.3 **Welche sind das?**

15.4 **Nennen Sie die Endprodukte des Phenylalaninabbaus! Ordnen Sie zu, ob es sich um glukogene und/oder ketogene Abbauprodukte handelt!**

15.5 **Durch welche Reaktionen wird in der Regel der Aminosäureabbau eingeleitet?**

15.6 **Welches Vitamin ist Koenzym bei Transaminierungen und Decarboxylierungen von Aminosäuren? Geben Sie einen Überblick über dieses Vitamin (aktive Form, Funktion)!**

➜ Antworten und Kommentar Seite 119

16 Neugeborenes mit Glykogenspeicherkrankheit

Auf der Station für Neonatologie der Kinderklinik wird Ihnen ein Neugeborenes vorgestellt, welches durch Apathie und Schwäche auffällt. Bei der körperlichen Untersuchung finden Sie als abnormen Befund ein weitausladendes Abdomen. Leber und Nieren erscheinen im Ultraschall vergrößert. Im Blutzucker-Tagesprofil finden sich sehr niedrige Nüchtern-Blutglukosewerte bis 20 mg/dl (Norm 80–120 mg/dl) bzw. 1,1 mmol/l (Norm 4,4–6,6 mmol/l) (sog. Nüchtern-Hypoglykämie). Nachdem Sie weitere Untersuchungen durchgeführt haben, stellen Sie die Diagnose Glykogenspeicherkrankheit Typ I (Morbus von Gierke).

16.1 Erläutern Sie Struktur und Funktion von Glykogen!

16.2 Wie wird Glykogen in der Leber aufgebaut?

Bei der Glykogenspeicherkrankheit Typ I liegt ein Mangel an Glukose-6-Phosphatase vor, so dass Glykogen nicht (ausreichend) abgebaut werden kann.

16.3 Beschreiben Sie den Glykogenabbau (Glykogenolyse) in der Leber!

!!! 16.4 Wie kommt es durch Mangel an Glukose-6-Phosphatase zu den Befunden Nüchtern-Hypoglykämie und vergrößerte Leber (Hepatomegalie)?

➜ Antworten und Kommentar Seite 123

17 Therapie der Tuberkulose mit einem Transkriptionshemmstoff

Ein 61-jähriger Patient wird mit Verdacht auf Tuberkulose von seinem Hausarzt auf eine Station für Infektiologie eingewiesen. Sie sind der aufnehmende Arzt und erfahren, dass der Patient seit mehreren Wochen unter Husten, Brustschmerzen, Nachtschweiß und allgemeiner körperlicher Abgeschlagenheit leidet. Dem Überweisungsschein des Hausarztes entnehmen Sie außerdem, dass bei dem Patienten eine geschwächte Immunabwehr vorliegt (hervorgerufen durch Alkoholmissbrauch und Diabetes mellitus). Sie veranlassen ein Röntgenbild der Lunge und eine mikrobiologische Untersuchung von Bronchialsekret. Die Befunde dieser Untersuchungen bestätigen die Verdachtsdiagnose, der Patient leidet unter einer Tuberkulose, die sich in der Lunge manifestiert hat (Lungentuberkulose). Sie beginnen eine Kombinationstherapie mit 4 Medikamenten. Eines der Medikamente ist der Transkriptionshemmstoff Rifampicin.

17.1 Welche Funktion hat die Transkription?

17.2 Erläutern Sie den Ablauf der Transkription bei Eukaryonten zur Entstehung der hnRNA (Prä-mRNA)!

17.3 Was geschieht während der Prozessierung mit der hnRNA?

17.4 Welche verschiedenen Typen von RNA kennen Sie?

!!! **17.5** Wie wirkt Rifampicin?

➜ Antworten und Kommentar Seite 126

18 43-jähriger Mann mit Blausäure-Vergiftung

Im Rettungsdienst fahren Sie als Notarzt zu einem landwirtschaftlichen Betrieb, weil sich dort in einer Lagerhalle ein 43-jähriger bewusstloser Landwirt befindet. Seine Haut ist rosig und sein Atem riecht nach Bittermandeln. Aufgrund dieser Symptome vermuten Sie eine Vergiftung mit Blausäure (HCN, Cyanwasserstoff). Blausäure ist Bestandteil von Schädlingsbekämpfungsmitteln, möglicherweise hatte der Landwirt Kontakt damit.

Blausäure ist ein Hemmstoff der Atmungskette.

18.1 **Welche Funktion hat die Atmungskette?**

In der Atmungskette werden Wasserstoff und Sauerstoff benötigt.

18.2 **Nennen Sie wasserstoffliefernde Substrate der Atmungskette! Woher stammen Sie jeweils?**

18.3 **Erläutern Sie den Aufbau der Atmungskette!**

18.4 **Skizzieren Sie die Energiewandlung vom NADH+H^+ bis zum ATP!**

18.5 **Wie wird durch Blausäure die Atmungskette gehemmt?**

➜ Antworten und Kommentar Seite 128

19 Säugling mit wiederholten Infektionen bei angeborenem B-Zell-Defekt

Eine Mutter kommt mit ihrem 11 Monate alten Sohn in Ihre Praxis für Kinderheilkunde. Der Junge leidet an einem schweren Infekt der oberen Atemwege. Er hat hohes Fieber. Sie kennen den kleinen Patienten schon, da er schon wegen verschiedener Infektionen bei Ihnen vorgestellt wurde: Im Alter von 4 Monaten litt er an einer Mittelohrentzündung (Otitis media) und einem Infekt der oberen Atemwege. Mit 7 Monaten hatte er eine Balanitis (Entzündung der Glans penis). Mit 9 Monaten litt der Junge an einer Nasennebenhöhlenentzündung (Sinusitis) und einer eitrigen Bronchitis. Aufgrund dieser vielen Infektionen überweisen Sie den jungen Patienten in eine Kinderklinik. Per Arztbrief erfahren Sie, dass der Patient an einem angeborenen Defekt der B-Zellen (B-Lymphozyten), der Agammaglobulinämie Typ Bruton leidet.

19.1 Welche Funktionen haben B-Lymphozyten?

Weil bei dem Jungen ein Mangel an funktionstüchtigen B-Lymphozyten vorliegt, können Antikörper nicht ausreichend gebildet werden.

19.2 Was sind Antikörper? Wie sind sie aufgebaut?

19.3 Welche verschiedenen Antikörperklassen gibt es? Nennen Sie jeweils die wichtigsten Merkmale und Funktionen!

➜ Antworten und Kommentar Seite 132

20 18-jährige Patientin mit Verhütungswunsch

In Ihre Praxis für Gynäkologie kommt aufgeregt eine 18-jährige junge Frau. Ihre Menstruation sei seit 3 Tagen überfällig, und sie befürchte nun schwanger zu sein, da sie bislang nie so recht verhütet habe. Sie beruhigen die Patientin und schlagen als erstes vor, einen Schwangerschaftstest (Stäbchentest) zu machen. Dazu müsse sie Urin abgeben.

20.1 **Welches Hormon wird beim Schwangerschaftstest (Stäbchentest) nachgewiesen? Wo wird es gebildet?**

Der Schwangerschaftstest ist negativ. Sie führen eine gynäkologische Untersuchung durch, bei der Sie nur regelrechte Befunde erheben. Die Patientin fragt Sie nach der Untersuchung, wann während ihres Menstruationszyklus am ehesten mit einem Eisprung zu rechnen ist, wann sie also beim Geschlechtsverkehr besonders aufpassen müsse.

20.2 **Beschreiben Sie den Menstruationszyklus! Erläutern Sie auch, wie sich die Konzentrationen der verschiedenen Hormone, das Endometrium, der Zervixschleim und die Körpertemperatur während eines Menstruationszyklus verändern!**

20.3 **Wie werden Östrogene und Progesteron synthetisiert? Nennen Sie jeweils 5 Wirkungen der Hormone!**

Sie klären die junge Frau über Schwangerschaftsverhütung auf.

20.4 **Nennen Sie verschiedene Verhütungsmethoden!**

Das Mädchen entscheidet sich für die „Pille“.

20.5 **Wie funktionieren orale Kontrazeptiva („Mikropille“)?**

→ Antworten und Kommentar Seite 134

21 68-Jährige mit Müdigkeit und Sensibilitätsstörungen bei Vitamin-B_{12}-Mangel

In Ihrer Allgemeinarztpraxis stellt sich eine 68-jährige Patientin vor. Sie berichtet über zunehmende Leistungsschwäche und Müdigkeit im letzten Jahr. Zudem verspüre sie seit einiger Zeit ein Kribbeln in den Beinen, und sie habe ein komisches Gefühl beim Gehen: „... als wenn ich auf Watte laufen würde." Mit Hilfe der körperlichen Untersuchung können Sie die von der Patientin bemerkten Sensibilitätsstörungen bestätigen. Weitere pathologische Befunde können Sie nicht erheben. Sie nehmen Blut ab; folgende Parameter sind verändert: Hämoglobin (Hb) ↓, Hämatokrit (Hkt) ↓, Erythrozytenzahl ↓. Aufgrund dieser Werte stellen Sie die Diagnose Anämie und veranlassen weitere Untersuchungen, um die Ursache abzuklären. Dabei stellen Sie fest, dass der Vitamin-B_{12}-Spiegel bei der Patientin im Blut erniedrigt ist.

21.1 **Beschreiben Sie die Struktur des Vitamin B_{12}!**

21.2 **Welche Funktionen erfüllt Vitamin B_{12}?**

Bei einer Spezialuntersuchung lassen sich Antikörper gegen die Parietalzellen (Belegzellen) des Magens nachweisen.

!!! **21.3** **Wie wird Vitamin B_{12} vom Körper aufgenommen? Warum ist dieser Prozess bei der Patientin gestört?**

Auf dem Laborzettel der Patienten waren auch die Erythrozytenindices MCH und MCV vermerkt.

21.4 **Was bedeuten die Erythrozytenindices MCH und MCV? Sind diese Werte bei Vitamin-B_{12}-Mangel erhöht, normal oder erniedrigt?**

21.5 **Erläutern Sie die Einteilung der Anämieformen nach MCH und MCV! Welche Anämieform liegt bei der Patientin vor?**

➜ Antworten und Kommentar Seite 138

22 26-jähriger Patient mit Lipidspeicherkrankheit

In einer Klinik für Unfallchirurgie behandeln Sie einen 26-jährigen Patienten, der nach einem Sturz mit einer Oberarmfraktur eingeliefert wurde. Nach der Erstversorgung erheben Sie die weitere Anamnese. Der Patient berichtet, dass er schon seit einiger Zeit Knochenschmerzen und ein Druckgefühl im Oberbauch verspüre. Er leide vermehrt an blauen Flecken und sei immer müde. Bei der Untersuchung stellen Sie eine vergrößerte Leber und Milz (Hepatosplenomegalie) fest. Im Blutbild lässt sich eine Anämie feststellen, auch die Thrombozytenzahl ist verringert. Sie können die verschiedenen Krankheitssymptome nicht einem Krankheitsbild zuordnen und besprechen sich daher mit einem internistischen Kollegen. Dieser vermutet, dass der Patient vielleicht unter einer Lipidspeicherkrankheit leidet.

22.1 **Was sind Lipide? Geben Sie einen Überblick über die verschiedenen Klassen!**

Fettsäuren gehören zu den einfachen Lipiden und sind Grundbestandteil vieler zusammengesetzter Lipide.

22.2 **Beschreiben Sie Struktur und Einteilung von Fettsäuren! Welche Fettsäuren kennen Sie, und worin unterscheiden sich diese?**

Fettsäuren sind u. a. Bestandteil von Triglyzeriden (Triacylglyzerinen).

22.3 **Zeichnen Sie ein Triglyzerid, und nennen Sie Funktionen dieser Lipidklasse!**

Nach weiteren Untersuchungen des Patienten stellen Sie die Diagnose Lipidspeicherkrankheit Morbus Gaucher. Hierbei liegt ein Enzymdefekt der Glukozerebrosidase vor. Dadurch kommt es zu vermindertem Abbau des Glukozerebrosids, welches zu den Glykolipiden gehört.

22.4 **Erläutern Sie Aufbau und Vorkommen der Glykolipide!**

Glykolipide enthalten als Grundbaustein den Alkohol Sphingosin und werden damit zur Klasse der Sphingolipide gezählt.

!!! **22.5** **Beschreiben Sie die Biosynthese der Sphingolipide!**

➜ Antworten und Kommentar Seite 140

23 Alkoholiker mit erhöhter Porphyrinausscheidung im Urin

Sie sind diensthabender Internist und werden in die Notaufnahme zu einem stark alkoholisierten Mann gerufen. Sie finden einen verwahrlosten Patienten vor, bei dem Sie Zeichen eines chronischen Alkoholmissbrauchs feststellen können, u. a. Bauchwassersucht (Aszites), verstärkte Venenzeichnung am Bauch (sog. Caput medusae) sowie arterielle Gefäßneubildungen (sog. Spider naevi) in der Haut von Gesicht und Schulter. An den lichtexponierten Handrücken sehen Sie außerdem Veränderungen, wie sie infolge von UV-Einwirkung auftreten können: verstärkte Färbung der Haut durch vermehrte Bildung und Ablagerung von Pigment (Hyperpigmentierung), Blasen- und Narbenbildung (s. Abb.). Sie nehmen den Patienten auf. Im Verlauf des Krankenhausaufenthalts wird bei dem Patienten eine erhöhte Porphyrinausscheidung im Urin festgestellt und die Diagnose (chronisch hepatische) Porphyrie gestellt. Alkoholmissbrauch ist ein Manifestationsfaktor für Porphyrien.



Veränderungen an der Haut (Hyperpigmentierung, Blasen- und Narbenbildung) bei Porphyrie

Bei Porphyrien handelt es sich um Defekte der verschiedenen Enzyme der Häm-Biosynthese.

23.1 **Wo kommt Häm vor, und welche Aufgaben hat es?**

23.2 **In welchen Geweben findet die Häm-Biosynthese statt?**

23.3 **Nennen Sie alle Substrate der Häm-Biosynthese von den Ausgangsstoffen bis zum Häm!**

Durch den Enzymdefekt kommt es bei Porphyrien zu einem Abfall der Häm-Produktion. Dadurch fällt die negative Feedback-Hemmung auf das geschwindigkeitsbestimmende Enzym weg.

!!! **23.4** **Welches ist das geschwindigkeitsbestimmende Enzym? Wie erfolgt die Regulation konkret?**

➜ Antworten und Kommentar Seite 144

24 Bewusstloser Patient mit künstlicher Aminosäurenzufuhr

Sie arbeiten als Arzt auf einer Intensivstation und betreuen u. a. einen 30-jährigen Patienten, der 3 Tage zuvor bei einem Autounfall schwer verletzt wurde. Seitdem ist der Patient bewusstlos und kann daher auf normalem Wege keine Nahrung zu sich nehmen.

Aus diesem Grunde wird der Patient künstlich ernährt: Er erhält kristalloide Lösungen (Wasser und Elektrolyte), Glukose und Aminosäuren über eine Vene. Aminosäuren sind wichtige Nahrungsbestandteile, die für viele Körperfunktionen unentbehrlich sind. Deswegen ist es so wichtig, diese bei der künstlichen Ernährung zuzuführen.

24.1 Nennen Sie Funktionen von Aminosäuren!

Wichtig ist, dass bei der künstlichen Ernährung die proteinogenen Aminosäuren zugeführt werden.

24.2 Was sind proteinogene Aminosäuren? Nennen Sie alle proteinogenen Aminosäuren!

Einige proteinogene Aminosäuren sind essenziell.

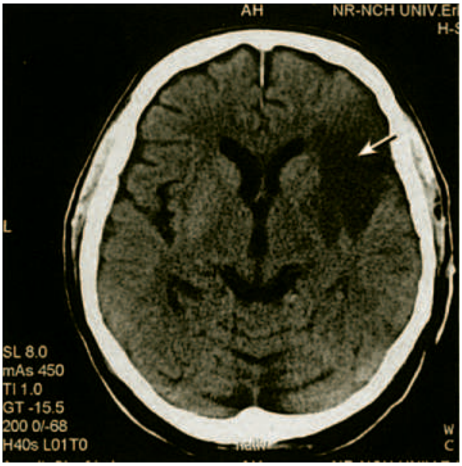
24.3 Was versteht man unter essenziellen Aminosäuren? Welche Aminosäuren gehören dazu?

24.4 Aus welchem Grundgerüst sind die proteinogenen Aminosäuren aufgebaut?

→ Antworten und Kommentar Seite 146

! 25 78-Jähriger mit Untergang von Hirngewebe bei Schlaganfall

Ein 78-jähriger Patient wird vom Notarzt in die Notaufnahme gebracht. Sie sind der aufnehmende Arzt und erfahren vom Notarzt, dass der Patient von seinem Sohn auf dem Boden im Bad gefunden worden war. Weil der Patient die rechte Körperhälfte nicht bewegen und auch nicht mehr richtig sprechen konnte, habe der Sohn den Notarzt gerufen. Dieser vermute, dass der Patient einen Schlaganfall erlitten habe. Sie untersuchen den Patienten und haben ebenfalls diese Verdachtsdiagnose. Sie veranlassen eine Computertomographie (CT) des Schädels, die unauffällig ist. Durch eine Magnetresonanztomographie (MRT) können Sie den Bereich darstellen, der durch den Schlaganfall irreversibel geschädigt wurde (s. Abb.). Es liegt ein Hirninfarkt vor. Hierbei geht Hirngewebe durch fehlende Sauerstoffversorgung bei Hirngefäßverschluss unter. Um den Infarktbereich gibt es mangelversorgtes Hirngewebe (Penumbra), welches – wenn der Patient nicht angemessen therapiert wird – ebenfalls durch Apoptose zugrunde gehen kann.



MRT des Schädels: Hirninfarkt links (schwarzes Gebiet mit Pfeil markiert)

25.1 Was ist Apoptose?

25.2 Über welche Mechanismen kann Apoptose ausgelöst werden?

25.3 Welche Moleküle fördern die Apoptose, welche Moleküle hemmen die Apoptose?

25.4 Wie unterscheidet sich die Apoptose von der Nekrose?

➜ Antworten und Kommentar Seite 149

26 „Sonnenanbeterin“ erkundigt sich über DNA-Schäden durch UV-Strahlung

Eine Freundin, die gerne ihren Urlaub in der Sonne verbringt, fragt Sie: „Überall liest man, dass Sonnenbaden so schädlich sei, weil sich das Hautkrebsrisiko so erhöhe. Warum ist das so? Mir geht es eigentlich immer richtig gut nach meinem Spanienurlaub.“ Sie erklären ihr, dass die UV-Strahlung der Sonne zu DNA-Schäden führt.

Daraufhin fragt sie:

26.1 **Worum handelt es sich bei DNA? Was ist ihre Funktion?**

26.2 **Wie ist die DNA aufgebaut?**

Nun will sie wissen, was UV-Strahlung bewirkt.

!!! **26.3** **Nennen Sie einen wichtigen Mechanismus der DNA-Schädigung durch UV-Strahlen!**

Aber Sie können ihre Freundin auch etwas beruhigen, denn es gibt Möglichkeiten, die veränderte DNA wieder zu reparieren.

26.4 **Nennen und erläutern Sie DNA-Reparaturmechanismen!**

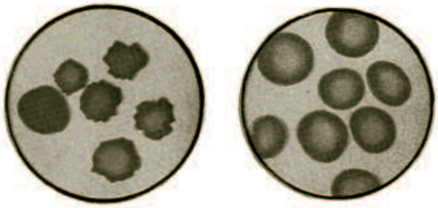
Nachdem Ihre Freundin gegangen ist, lesen Sie in Ihren Büchern über die Organisation der DNA im Zellkern nach. Dabei spielt das Chromatin eine wichtige Rolle.

26.5 **Stellen Sie Funktion und Aufbau des Chromatins dar!**

➜ Antworten und Kommentar Seite 152

27 Neugeborenes mit Ikterus bei Pyruvatkinasemangel

Eine besorgte Mutter stellt sich mit ihrem 3 Wochen alten Neugeborenen bei Ihnen in der Ambulanz der Kinderklinik vor. Die Mutter berichtet, dass die Hautfarbe des Babys blass-gelblich sei, außerdem würde es beim Stillen schnell ermüden. Sie untersuchen das Kind und stellen ebenfalls fest, dass seine Hautfarbe immer noch gelb ist (sog. Ikterus). Dieser Ikterus ist bei Neugeborenen bis zur 2. Lebenswoche physiologisch; hier handelt es sich also um einen verlängert andauernden Ikterus (sog. Icterus prolongatus). Außerdem ist die Milz bei dem Neugeborenen vergrößert (Splenomegalie). Sie veranlassen eine Blutuntersuchung und erhalten folgende Befunde: normozytäre normochrome Anämie, Bilirubin↑, Laktatdehydrogenase (LDH)↑, Retikulozyten↑. Im Blutausstrich sehen Sie Erythrozyten mit Stechapfelform (sog. Akanthozyten). Aufgrund dieser Laborergebnisse stellen Sie die Diagnose hämolytische Anämie und suchen nach der Ursache. Durch Aktivitätsbestimmung von Erythrozytenenzymen können Sie einen Mangel an Pyruvatkinase feststellen.



Blutausstrich mit Erythrozyten in Stechapfelform (Akanthozyten) und zum Vergleich ein Blutausstrich mit normalen Erythrozyten

Die Pyruvatkinase ist ein Enzym der Glykolyse.

27.1 **Erläutern Sie den Ablauf der Glykolyse!**

27.2 **Welche Aufgabe hat die Glykolyse? Erläutern Sie in diesem Zusammenhang auch den Begriff Substratkettenphosphorylierung, und benennen Sie die entsprechenden Reaktionen in der Glykolyse!**

27.3 **Wie wird die Glykolyse reguliert?**

27.4 **Welche Besonderheit gibt es bei der Glykolyse in den Erythrozyten?**

!!! **27.5** **Warum führt ein Pyruvatkinase-Mangel der Erythrozyten zu einer Auflösung von Erythrozyten (Hämolyse)?**

➜ Antworten und Kommentar Seite 155

28 59-Jährige mit Muskelkrämpfen und erniedrigtem Serum-Kalziumwert

In Ihrer Hausarztpraxis stellt sich eine 59-jährige Patientin wegen wiederholter schmerzhafter Muskelkrämpfe vor. Der Akte entnehmen Sie, dass ihre Schilddrüse vor einem Jahr entfernt wurde. Bei der neurologischen Untersuchung bemerken Sie eine Hyperreflexie (gesteigerte Reflexantwort). Beim Beklopfen des Fazialisstammes beobachten Sie ein Zucken des Mundwinkels (Chvostek-Zeichen positiv). Zudem ruft das Aufpumpen der Blutdruckmanschette eine Pfötchenstellung der Hand hervor (Trousseau-Zeichen positiv). Auffälligster Laborbefund ist ein erniedrigter Serum-Kalziumwert von 1,74 mmol/l (Norm 2,2–2,6 mmol/l).

28.1 Wie lautet Ihre Verdachtsdiagnose?

28.2 Welche Hormone regulieren den Kalziumhaushalt? Nennen Sie jeweils Syntheseort und wichtige Funktionen!

Zwischen Zytosol (Ca^{2+}-Konzentration 10^{-7}mol/l) und Extrazellulärraum (Ca^{2+}-Konzentration 10^{-3}mol/l) herrscht ein starker Gradient der Kalziumkonzentration.

!!! 28.3 Über welche Mechanismen hält die Zelle die niedrige intrazelluläre Kalziumkonzentration aufrecht?

➜ Antworten und Kommentar Seite 158

29 6-Jährige mit verlängerter Blutungszeit bei von-Willebrand-Jürgens-Syndrom

Ein 6-jähriges Mädchen wird vom HNO-Arzt zur weiteren Diagnostik und Therapie in Ihre Kinderarztpraxis überwiesen. Nach wiederholten Mandelentzündungen (Tonsillitiden) wurden bei der kleinen Patientin die Mandeln entfernt. Bei der Operation kam es zu einer starken Nachblutung. Die Blutstillung (Hämostase) scheint bei der Patientin beeinträchtigt zu sein.

29.1 **Erläutern Sie kurz die Phasen der Hämostase!**

Bei der Anamnese erfahren Sie von der Mutter, dass das Mädchen häufiger Nasenbluten habe. Auch beim Vater der Patientin trete manchmal längeres Nasenbluten auf. Sie vermuten eine erbliche Störung der Hämostase und veranlassen verschiedene Labortests.

29.2 **Nennen Sie Laborparameter, mit denen die verschiedenen an der Hämostase beteiligten Systeme getestet werden können!**

Nun erhalten Sie die Ergebnisse aus dem Labor: Thrombozytenzahl normal, Blutungszeit deutlich verlängert, Quick-Wert normal, aktivierte partielle Thromboplastinzeit (aPTT) verlängert. Zusätzlich haben Sie verschiedene Faktoren, die an der Hämostase beteiligt sind, getestet. Auffällig ist, dass von-Willebrand-Faktor (vWF) und Gerinnungsfaktor VIII (antihämophiler Faktor A) vermindert sind.

29.3 **Welcher Teil oder welche Teile des Gerinnungssystems sind bei dem Mädchen nicht richtig funktionstüchtig? Begründen Sie!**

Aufgrund des von-Willebrand-Faktor-Mangels stellen Sie bei dem Mädchen die Diagnose von-Willebrand-Jürgens-Syndrom. Der von-Willebrand-Faktor spielt bei der primären Hämostase eine wichtige Rolle. Bei der primären Hämostase kommt es zuerst zur Gefäßreaktion, danach zur Thrombozytenreaktion.

29.4 **Beschreiben Sie die Gefäßreaktion der primären Hämostase!**

29.5 **Erläutern Sie die Thrombozytenreaktion der primären Hämostase!**

Damit die Hämostase bei Patienten mit von-Willebrand-Jürgens-Syndrom nicht noch mehr beeinträchtigt wird, dürfen diese Patienten Thrombozytenaggregationshemmer wie Acetylsalicylsäure (ASS, Aspirin) nicht einnehmen.

!!! **29.6** **Wie funktionieren Thrombozytenaggregationshemmer?**

➜ Antworten und Kommentar Seite 160

30 Beratung bzgl. einer Folsäureprophylaxe vor Eintritt einer Schwangerschaft

In Ihre Praxis für Gynäkologie kommt eine 27-jährige Patientin zur Vorsorgeuntersuchung. Sie teilt Ihnen mit, dass sie die Pille absetzen werde, da sie schwanger werden möchte. Dies nehmen Sie zum Anlass, um der Patientin die Einnahme von Folsäure zu empfehlen. Eine Folsäureeinnahme vor und während einer Schwangerschaft reduziert nämlich das Risiko für Neuralrohrdefekte (fehlerhafte Entwicklung von Gehirn und Rückenmark).

30.1 Wie ist das Vitamin Folsäure aufgebaut?

30.2 Wie wird es in die aktive Form überführt?

30.3 Welche Funktionen erfüllt Folsäure?

➜ Antworten und Kommentar Seite 163

31 Säugling mit Fruktoseintoleranz

Bei einer Familienfeierlichkeit treffen Sie Ihre Cousine mit ihrer 6 Monate alten Tochter. Die Cousine erzählt Ihnen, dass sie ihrem Kind 2 Monate zuvor den ersten Brei zur Muttermilch gefüttert habe. Diese Beikost hätte die Kleine sehr schlecht vertragen. Auf Ihre Nachfrage hin erläutert Sie Ihnen, dass das Mädchen zittrig und blass geworden sei und sich erbrochen hätte. Im Krankenhaus habe der Kinderarzt dann eine akute Unterzuckerung (Hypoglykämie) und im weiteren Verlauf eine Fruktoseintoleranz diagnostiziert. Seitdem der Säugling nun eine spezielle Diät neben dem Stillen bekäme, sei alles wieder in Ordnung. Ihre Cousine stellt Ihnen nun einige Fragen zum Hintergrund des Krankheitsbildes Fruktoseintoleranz, um ihre Informationen vom Kinderarzt zu ergänzen:

31.1 Was ist eigentlich Fruktose genau? Kannst Du mir mal die Formel der Fruktose aufmalen?

31.2 Warum soll meine Tochter neben Früchten auch niemals Süßigkeiten essen?

31.3 Wie wird Fruktose denn normalerweise abgebaut?

!!! **31.4** Welche enzymatische Reaktion funktioniert bei der Kleinen nun nicht so wie normal?

!!! **31.5** Warum muss darauf geachtet werden, dass das Kind keine Sorbit-Infusion erhält?

➜ Antworten und Kommentar Seite 166

32 73-Jährige mit erhöhtem Granulozytenwert bei Entzündung

Auf einer chirurgischen Station betreuen Sie eine 73-jährige Patientin, die sich 5 Tage zuvor bei einem Verkehrsunfall den Unterschenkel gebrochen hatte. Der Bruch wurde noch am Unfalltag operativ versorgt. Nun stellen Sie bei der Visite fest, dass der Unterschenkel warm, rot und geschwollen ist. Die Patientin klagt zudem über Schmerzen. Diese Symptome deuten auf eine Entzündung möglicherweise aufgrund einer Wundinfektion hin. Sie wollen Ihrem Verdacht nachgehen und bestimmen die sog. Entzündungsparameter im Blut (Leukozyten, CRP, Blutsenkungsgeschwindigkeit [BSG]). Auffällig ist u. a. ein besonders hoher Wert der neutrophilen Granulozyten.

32.1 **Was wissen Sie über neutrophile Granulozyten?**

32.2 **Wie funktioniert die Phagozytose durch neutrophile Granulozyten?**

Neutrophile Granulozyten sind an der unspezifischen Abwehr beteiligt.

32.3 **Welche Zellen sind neben den neutrophilen Granulozyten an der unspezifischen Abwehr beteiligt? Beschreiben Sie kurz deren Funktionen!**

➜ Antworten und Kommentar Seite 168

33 Kind mit erhöhtem Ammoniak im Blut bei Ornithin-Transcarbamylase-Mangel

Auf einer Station für Neonatologie betreuen Sie während Ihres Wahltertials im Praktischen Jahr einen 12 Tage alten Säugling. Er leidet an Krampfanfällen und Muskelschwäche. Der Laborbefund zeigt ein erhöhtes Ammoniak im Blut (Hyperammonämie).

33.1 **Wie wird Ammoniak im menschlichen Körper „entgiftet“?**

Bei der weiteren Diagnostik wurde ein Enzymdefekt im Harnstoffzyklus festgestellt.

33.2 **Beschreiben Sie den Harnstoffzyklus!**

33.3 **Wie wird der Harnstoffzyklus reguliert? Wie hoch ist der Energieaufwand?**

!!! **33.4** **Welche Funktionen haben Carbamylphosphat-Synthetase I und II? In welchem zellulären Kompartiment sind die Enzyme lokalisiert?**

Im Urin des Säuglings konnten Sie erhöhte Werte der Orotsäure nachweisen. Der Citrullin-Spiegel im Blut ist erniedrigt. Sie stellen die Diagnose Ornithin-Transcarbamylase-Mangel (OTC-Mangel).

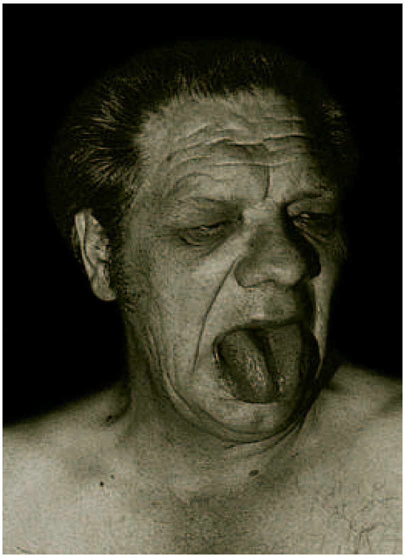
!!! **33.5** **Warum steigt die Konzentration von Orotsäure im Urin bei OTC-Mangel?**

➜ Antworten und Kommentar Seite 170

34 65-Jähriger mit vergrößerten Akren bei Wachstumshormonüberschuss

Auf der Feier anlässlich des 85. Geburtstages Ihrer Großmutter fällt Ihnen auf, dass sich Ihr Onkel sehr verändert hat. Sie haben ihn seit 9 Jahren nicht mehr gesehen, er ist jetzt 65 Jahre alt. Seine Gesichtszüge scheinen vergröbert (s. Abb.). Am späteren Abend erzählt er Ihnen, dass ihm die Schuhe schon seit einiger Zeit zu klein seien, auch seine Hüte würden drücken. Seine Stimme klingt dabei kloßig und etwas verwaschen. Ihnen fällt die enorm große Zunge auf (Makroglossie, s. Abb.). Er berichtet auch von Kopfschmerzen, die er mit Aspirin selbst therapiere. Sie vermuten, dass bei Ihrem Onkel ein Überschuss an Wachstumshormon (Somatotropin) vorliegt, was derartige Symptome verursachen kann. Sie bitten Ihren Onkel darum, sich in der nächsten Woche bei seinem Hausarzt vorzustellen. Sie geben ihm einen Zettel mit, auf dem Sie „Verdacht auf Akromegalie?“ notieren.

Nach 10 Tagen werden Sie von Ihrer Tante angerufen. Sie bedankt sich bei Ihnen und erzählt begeistert, dass der Verdacht vollkommen richtig war und die Krankheit durch einen kleinen Tumor in der Hypophyse bedingt sei.



Vergrößerte Zunge (Makroglossie) und Vergröberung der Gesichtszüge bei Akromegalie

34.1 Erläutern Sie die Wirkungen von Somatotropin!

34.2 Wie wird die Synthese dieses Hormons reguliert?

!!! 34.3 Welche Ursache liegt der Akromegalie pathophysiologisch zu Grunde?

→ Antworten und Kommentar Seite 173

35 Patientin mit Zwölffingerdarmgeschür durch Helicobacter pylori

Es ist wenige Tage vor der Biochemie-Klausur. Schon wieder klingelt das Telefon. „Das darf doch nicht war sein!“, denken Sie. Im Display Ihres ISDN-Telefons erkennen Sie, dass es Ihre Eltern sind. Mit den Worten: „Mach es bitte kurz!“, begrüßen Sie Ihre Mutter. Diese hält sich nicht an die Vorgabe, sondern erzählt von ihrem Leiden. Sie habe seit einiger Zeit häufig Schmerzen im Oberbauch. Diese seien besonders schlimm, wenn sie gegessen habe. Sie raten Ihr, zum Hausarzt zu gehen. 2 Wochen später – Sie haben die Biochemie-Klausur inzwischen gut überstanden – ruft Ihre Mutter wieder an. Sie berichtet, dass ihr Hausarzt sie nach einigen Untersuchungen zum Gastroenterologen überwiesen habe. Dort habe sie einen Schlauch schlucken müssen. Der Gastroenterologe habe ein Zwölffingerdarmgeschwür (Ulcus duodeni) festgestellt, das durch das Bakterium Helicobacter pylori (HP) hervorgerufen wurde. Sie müsse jetzt für eine Woche drei Medikamente nehmen: zwei Antibiotika, um das Bakterium zu vernichten, und einen Protonenpumpenhemmer, der die Salzsäureproduktion im Magen hemmt. Das sei schon ganz schön viel, aber sie habe das Gefühl, dass es wirklich schon etwas helfe.

35.1 Aus welchen Anteilen besteht der Magensaft? Von welchen Zellen werden diese gebildet? Was ist die Aufgabe des jeweiligen Bestandteils? Füllen Sie dazu folgende Tabelle aus!

Anteile des Magensafts	Bildungsort (Zellen)	Aufgabe

Ihre Mutter hat einen Protonenpumpenhemmer zur Hemmung der Salzsäureproduktion bekommen.

35.2 Wie erfolgt die Salzsäureproduktion im Magen?

Der Arzt hatte Ihrer Mutter auch empfohlen, nur leichte Kost und kleinere Mahlzeiten zu sich zu nehmen. Außerdem sollte sie auf Kaffee und Alkohol verzichten, um die Salzsäuresekretion etwas zu reduzieren.

35.3 Wie wird die Salzsäuresekretion im Magen reguliert? Warum sollte Ihre Mutter also diese Empfehlungen berücksichtigen?

➜ Antworten und Kommentar Seite 174

36 Junge mit Störung der Peroxisomen bei Adrenoleukodystrophie

Sie machen mit einigen Ihrer Freunde einen Fernsehabend. Eigentlich wollten Sie einen Action-Film sehen. Dieser Film läuft überraschenderweise nicht, so dass Sie sich einen anderen Film, und zwar „Lorenzos Öl“, anschauen. Geschildert wird das Leben des Jungen Lorenzo Odone. Er war ein aufgeweckter und liebenswerter Junge, bis sich bei ihm im Alter von 5 Jahren die Erkrankung Adrenoleukodystrophie (ALD) manifestierte. Hierbei handelt es sich um eine schwere Stoffwechselerkrankung, die das Nervensystem befällt. Innerhalb kurzer Zeit entwickeln sich bei Lorenzo schwere neurologische Symptome (z. B. Spastik, Krampfanfälle), er wird aggressiv und verliert sein Gehör. Die Ärzte geben ihm nur noch 2 Jahre. Doch die Eltern wollen sich mit diesem Todesurteil nicht abfinden und kämpfen mit unermüdlichem Einsatz um das Leben ihres Jungen. So entwickeln sie z. B. ein „Öl“, welches die Krankheit etwas aufhalten kann. Dieses Öl wird unter dem Namen „Lorenzos Öl“ weltbekannt.

Ursache der ALD ist ein Defekt in einem Gen, welches für ein Membranprotein der Peroxisomen kodiert.

36.1 Beschreiben Sie den Aufbau von Peroxisomen!

36.2 Welche Aufgaben haben Peroxisomen?

36.3 Beschreiben Sie kurz die chemischen Prozesse, die dabei in den Peroxisomen ablaufen!

!!! 36.4 Wie unterscheidet sich die β-Oxidation in den Peroxisomen von der in Mitochondrien?

➜ Antworten und Kommentar Seite 176

37 8-Jähriger mit Defekt im Purinstoffwechsel bei Lesch-Nyhan-Syndrom

Sie famulieren in einer Kinderarztpraxis und sehen heute erstmalig ein Kind mit Lesch-Nyhan-Syndrom. Der 8-jährige Junge ist geistig behindert und hat einen erhöhten Muskeltonus (Spastik). Außerdem fallen Ihnen Verstümmelungen an Lippen und Händen auf. Sie erfahren, dass er sie sich selbst zugefügt hat. Der Kinderarzt erläutert Ihnen, dass beim Lesch-Nyhan-Syndrom ein Defekt im Purinstoffwechsel vorliegt.

37.1 **Benennen Sie die häufigen Purinbasen, ihre Nukleoside und Nukleotide! Welche davon finden sich in der DNA, RNA und im Syntheseweg?**

37.2 **Zeichnen Sie einen Purinring! Zeigen Sie für jedes Ringatom, welchem Substrat der Purinsynthese es entstammt!**

37.3 **Mit welchem Substrat beginnt die Purinsynthese? Aus welchem Stoffwechselweg stammt es, und wie wird es aktiviert?**

37.4 **Wie erfolgt die Synthese bis zum ersten Purinnukleotid? Wie wird es zu den zwei häufigen Purinnukleotiden der Nukleinsäuren gewandelt?**

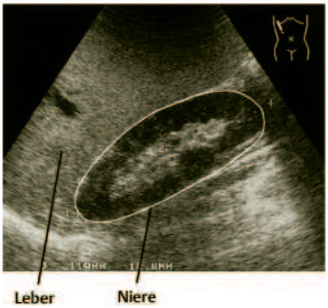
Abends lesen Sie zu Hause nach, dass beim Lesch-Nyhan-Syndrom ein Enzym des Salvage Pathways fehlt.

37.5 **Was versteht man unter Salvage Pathway? Erläutern Sie den Salvage Pathway!**

➜ Antworten und Kommentar Seite 179

38 Patient mit alkoholtoxischer Fettleber durch gestörten Fettsäureabbau

Während einer Famulatur in der Inneren Medizin arbeiten Sie 2 Wochen in der Ultraschalldiagnostik (Sonographie). Nachdem Sie mit Kommilitonen die orientierende sonographische Untersuchung des Abdomens geübt haben, dürfen Sie Patienten selbst mit dem Ultraschall untersuchen („schallen"). Bei einem 47-jährigen Patienten stellen Sie eine vergrößerte Leber fest. Außerdem stellt sich das Leberparenchym viel heller („weißer") dar als bei normalem Befund. In der Anamnese lesen Sie, dass der Patient seit Jahren „Alkohol in überdurchschnittlicher Menge" zu sich nimmt. Nachdem der Patient den Raum verlassen hat, erklärt Ihnen der internistische Oberarzt, dass Sie im Ultraschall soeben eine typische Fettleber (Steatosis hepatis) bei Alkoholkrankheit gesehen hätten.



Sonografie: Fettleber (Normalerweise stellen sich Leberparenchym und Nierenparenchym gleich dar. Bei Fettleber stellt sich die Leber im Vergleich zur Niere heller dar.)

38.1 Wie wird Alkohol (Ethanol) abgebaut?

Bei chronischem Alkoholmissbrauch und damit verstärktem Ethanolabbau wird der Fettsäureabbau (β-Oxidation) gehemmt.

38.2 Wie läuft die β-Oxidation der Fettsäuren in den Mitochondrien ab?

!!! **38.3** Warum wird die β-Oxidation der Fettsäuren bei chronischem Alkoholmissbrauch gehemmt?

Bei der β-Oxidation der Fettsäuren werden aktivierte Fettsäuren (Acyl-CoA) benötigt.

38.4 Warum müssen Fettsäuren aktiviert werden? Wie erfolgt die Aktivierung der Fettsäuren?

Die β-Oxidation der Fettsäuren findet v. a. im Mitochondrium und nur zu einem kleinen Teil in den Peroxisomen statt.

38.5 Warum findet die β-Oxidation der Fettsäuren fast ausschließlich im Mitochondrium statt? Wie gelangen die Fettsäuren in das Mitochondrium?

38.6 Beschreiben Sie die Funktion der Redox-Koenzyme am Beispiel der β-Oxidation!

➜ Antworten und Kommentar Seite 182

39 2 Studenten nach Einnahme des Schmerzmittels ASS

Sie haben das Medizinstudium in Hamburg begonnen. Beim ersten Besuch ihres alten Schulfreundes führen Sie ihn durch Ihre neuen Lieblingskneipen. Am nächsten Morgen verspüren Sie beide enorme Kopfschmerzen, die Sie wie immer mit 1000 mg Aspirin therapieren.

Das Schmerzmittel Aspirin enthält den Wirkstoff Acetylsalicylsäure (ASS), der die Cyclooxygenase hemmt.

39.1 Welche Substanz wird durch die Cyclooxygenase umgewandelt? Woher kommt diese Substanz?

39.2 Welche Substanzen entstehen dabei? Nennen Sie auch deren Wirkungen!

39.3 Warum wird durch Hemmung der Cyclooxygenase eine Schmerzverminderung erreicht?

Einige Zeit später geht es Ihrem Freund nicht gut. Er klagt über Luftnot, die sich immer mehr verschlechtert. Sie rufen besorgt den Notarzt. Dieser diagnostiziert einen Asthmaanfall. Der Notarzt vermutet, dass der Asthmaanfall durch das Aspirin ausgelöst wurde.

!!! **39.4** Erläutern Sie, warum ein Cyclooxygenasehemmer wie Aspirin einen Asthmaanfall auslösen kann!

→ Antworten und Kommentar Seite 186

40 74-Jährige mit Thrombose und Therapie mit Vitamin-K-Antagonisten

Eine 74-jährige Patientin wird von Rettungssanitätern in die internistische Notfallambulanz gebracht. Sie habe ein geschwollenes, überwärmtes und blau-rötlich verfärbtes Bein. Es handele sich wohl um eine Thrombose (Blutgerinnsel) einer tiefen Beinvene, vermuten die Rettungssanitäter. Sie sind der aufnehmende Arzt und untersuchen die Patientin. Mit Hilfe eines speziellen Ultraschallverfahrens können Sie die Verdachtsdiagnose bestätigen: Ein Thrombus verschließt eine tiefe Beinvene. Als Sofortmaßnahme verabreichen Sie der Patientin Heparin, um ein weiteres Thrombuswachstum zu verhindern. Sobald wie möglich stellen Sie die Patientin auf eine Therapie mit einem Vitamin-K-Antagonisten um.

40.1 **Welche Aufgaben hat Vitamin K im menschlichen Körper? Erläutern Sie in diesem Zusammenhang auch den Begriff γ-Carboxylierung!**

Vitamin-K-Antagonisten greifen in den Vitamin-K-Zyklus ein.

40.2 **Erläutern Sie den Vitamin-K-Zyklus!**

40.3 **Wie greifen Vitamin-K-Antagonisten in diesen Zyklus ein?**

Um die Gerinnungsparameter bei der Patientin zu überwachen, bestimmen Sie Quick-Wert und INR.

40.4 **Erläutern Sie Quick-Wert und INR!**

!!! **40.5** **Warum behandeln Sie die Patientin zunächst mit Heparin und nicht gleich mit einem Vitamin-K-Antagonisten?**

➜ Antworten und Kommentar Seite 188

41 4-Jährige mit erhöhter Homozystinkonzentration im Plasma

Im Kinderheilkunde-Praktikum sollen Sie dem Oberarzt ein 4-jähriges Mädchen vorstellen. Es wurde wegen einer Verlagerung der Linse in die vordere Augenkammer (Linsenluxation) mit eingeschränkter Sehschärfe, Hochwuchs und Langgliedrigkeit eingewiesen. Die geistige Entwicklung des Mädchens ist rückständig. Zusammen mit den Kinderärzten haben Sie verschiedene Untersuchungen durchgeführt und konnten dabei erhöhte Methionin- und Homozystinkonzentrationen im Plasma feststellen. Das Mädchen leidet an einer Homozystinurie. Nachdem Sie dem Oberarzt die Patientin vorgestellt haben, stellt er Ihnen noch einige Fragen:

41.1 **Welche Produkte entstehen beim Abbau der Kohlenstoffgerüste der Aminosäuren? Gehen Sie dabei auch auf die Begriffe glukogen und ketogen ein!**

41.2 **Erläutern Sie den Abbau von Methionin!**

41.3 **Welches Zwischenprodukt entsteht beim ersten Schritt des Methioninabbaus? Erläutern Sie die besondere Bedeutung dieses Produkts!**

Bei der Homozystinurie liegt ein Defekt der Cystathionin-β-Synthase vor.

!!! **41.4** **Welche Aminosäure kann dadurch nicht mehr vom Körper selbst gebildet werden und wird dadurch essenziell?**

➜ Antworten und Kommentar Seite 191

42 Neugeborenes mit Galaktosämie

Heute haben Sie ihren ersten Tag im Kurs für Kinderheilkunde. Nachdem Sie sich auf der Neugeborenen-Station der Uni-Kinderklinik gemeldet und sich alle Kommilitonen Ihrer Gruppe den Kittel angezogen haben, holt Sie der leitende Oberarzt ab. Nach ein paar einleitenden Worten betreten Sie gemeinsam ein Patientenzimmer, in dem Sie die Eltern eines 2 Wochen alten Patienten begrüßen. Ihre Gruppe erfährt, dass bei dem kleinen Patienten im Neugeborenen-Screening eine klassische Galaktosämie festgestellt wurde. Außer einer Unterzuckerung (Hypoglykämie) mit Trinkschwäche, Blässe und Zittrigkeit trat in den ersten Tagen eine verstärkte Neugeborenen-Gelbsucht (Ikterus) auf. Außerdem sind Leber und Milz vergrößert (s. Abb.). Durch einen weiteren Labortest, bei dem erhöhte Galaktosewerte im Blut gefunden wurden, konnte die Diagnose bestätigt werden. Jetzt fragt der Oberarzt Sie nach Ihren Biochemiekenntnissen, er will wissen:



Neugeborenes mit klassischer Galaktosämie (Typisch ist die ausgeprägte Vergrößerung von Leber und Milz.)

42.1 Was ist Galaktose, und in welcher Form wird Galaktose aufgenommen?

42.2 Wofür wird Galaktose benötigt?

42.3 Erläutern Sie uns den Stoffwechsel der Galaktose!

!!! **42.4** Welche Reaktion ist bei der klassischen Galaktosämie betroffen?

!!! **42.5** Wie kommt es zu der Hypoglykämie, die sich bei dem Neugeborenen mit Trinkschwäche, Blässe und Zittrigkeit manifestiert?

➜ Antworten und Kommentar Seite 194

43 7-Jährige mit Überdehnbarkeit der Haut bei Ehlers-Danlos-Syndrom

Sie famulieren in einer Praxis für Kinderheilkunde. Verblüfft stellen Sie bei einem 7-jährigen Mädchen fest, dass Haut und Gelenke stark überdehnbar sind (s. Abb.). Der Kinderarzt erläutert Ihnen, dass das Mädchen unter dem Ehlers-Danlos-Syndrom, einer Bindegewebeerkrankung, leidet.



Abnorme Beweglichkeit der Gelenke



Starke Überdehnbarkeit der Haut

Bindegewebezellen synthetisieren die extrazelluläre Matrix des Bindegewebes, die u. a. aus Kollagen, Elastin, Proteoglykanen und Hyaluronsäure besteht.

43.1 Von welchen Bindegewebezellen wird die extrazelluläre Matrix synthetisiert?

Das Ehlers-Danlos-Syndrom beruht auf einer Störung der Kollagenbiosynthese.

43.2 Erläutern Sie den Grundaufbau von Kollagen!

43.3 Beschreiben Sie die Kollagenbiosynthese!

43.4 Welche unterschiedlichen Kollagentypen kennen Sie? Wo kommen diese bevorzugt vor?

Die kleinste Aminosäure Glycin ist Bestandteil von Kollagen.

43.5 Bei welchen Biosynthesen wird Glycin außerdem benötigt?

➜ Antworten und Kommentar Seite 196

44 63-Jähriger mit ACE-Hemmer-Therapie wegen erhöhten Blutdrucks

Sie haben eine Allgemeinarztpraxis übernommen. Heute kommt zu Ihnen ein 63-jähriger Patient, der wegen seines Asthmas bronchiale seine Medikamente verschrieben bekommen möchte. Da Sie den Patienten noch nicht kennen, untersuchen Sie ihn gründlich und stellen einen erhöhten Blutdruck von 175/105 mmHg fest. Sie veranlassen daraufhin verschiedene Untersuchungen, u. a. eine 24-Stunden-Blutdruckmessung. Dabei liegen die Blutdruckwerte um 170/110 mmHg. Sie stellen die Diagnose arterielle Hypertonie (Bluthochdruck) und möchten den Patienten medikamentös behandeln. Da β-Blocker eine Bronchokonstriktion auslösen und damit ein Asthma bronchiale verstärken können, dürfen sie bei diesem Patienten nicht gegeben werden. Sie verordnen dem Patienten einen ACE-Hemmer.

44.1 **Beschreiben Sie Aufbau und Funktion des Renin-Angiotensin-Aldsteron-Systems (RAAS)!**

44.2 **An welcher Stelle greift ein ACE-Hemmer in das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System ein?**

Ein „Gegenspieler“ des RAAS stammt aus dem Herzen.

44.3 **Beschreiben Sie dessen Sekretionsreiz und Wirkungen!**

➜ Antworten und Kommentar Seite 198

45 17-Jähriger mit erhöhtem Kupfergehalt im Urin bei Morbus Wilson

Sie arbeiten auf einer internistischen Station und betreuen u. a. einen 17-jährigen Patienten. Dieser wurde wegen Leistungsschwäche, Übelkeit und Druckgefühl im rechten Oberbauch aufgenommen. Bei der klinischen Untersuchung tasten Sie eine vergrößerte Leber, in der Labordiagnostik finden sich erhöhte Leberwerte (AST ↑, ALT ↑). Sie stellen die Verdachtsdiagnose Hepatitis (Entzündung der Leber) und suchen nach einer Ursache hierfür. Sie bestimmen u. a. den Caeruloplasmin- und Kupfergehalt im Plasma des Patienten. Beide Werte sind erniedrigt. Im Urin, welchen der Patient über 24 Stunden gesammelt hat (= 24-Stunden-Sammelurin), findet sich dagegen ein erhöhter Kupfergehalt. Sie veranlassen auch eine Untersuchung durch einen Augenarzt. Dieser stellt eine goldbraungrüne Verfärbung des Kornealrandes (sog. Kayser-Fleischer-Kornealring) fest. Aufgrund dieser Befunde stellen Sie die Verdachtsdiagnose Morbus Wilson (Kupferspeicherkrankheit), die durch eine Leberbiopsie bestätigt wird: In der Leber ist der Kupfergehalt stark erhöht.

45.1 Welche Funktion hat Kupfer im menschlichen Körper?

Bei dem Patienten ist die Kupferausscheidung gestört.

45.2 Wie werden die Zellen normalerweise überschüssiges Kupfer los?

45.3 Was ist Caeruloplasmin?

Ein weiteres Spurenelement neben Kupfer ist Zink.

45.4 Welche Aufgaben hat Zink im Körper des Menschen?

➜ Antworten und Kommentar Seite 200

46 46-jährige Patientin mit erhöhtem Bilirubin im Serum und Ikterus

Eine 46-jährige Patientin mit Gelbsucht (Ikterus), hellem Stuhlgang und dunklem Urin wird vom Hausarzt zu Ihnen in die Klinik für Innere Medizin überwiesen, um die Ursache dieser Symptome abzuklären. Die Laborbefunde des Hausarztes zeigen eine Erhöhung des direkten Bilirubins im Serum und eine vermehrte Bilirubinausscheidung im Urin. Die Patientin berichtet Ihnen, dass sie 3 Tage zuvor nach einem reichhaltigen Abendessen starke rechtsseitige krampfartige Oberbauchbeschwerden mit Übelkeit und Erbrechen bekommen habe. Der Hausarzt vermutete eine Gallenkolik und behandelte die Patientin mit Schmerz- und krampflösenden Medikamenten. Dadurch konnten die Schmerzen gelindert werden.

Um die Ursache des Ikterus abzuklären, veranlassen Sie nun u. a. eine endoskopische retrograde Cholangiopankreatographie (ERCP). Dafür suchen Sie mit dem Endoskop die Majorpapille im Duodenum auf. Durch Einspritzen von Kontrastmittel unter Durchleuchtung stellen Sie die Gallenwege dar. Bei der Patientin ist der Ductus choledochus durch einen Gallenstein teilweise verschlossen.

Bilirubin ist ein Abbauprodukt des Häms.

46.1 **Erläutern Sie den Häm-Abbau zu den Gallenfarbstoffen!**

Der erste Schritt im Häm-Abbau, ist die Umwandlung von Häm in Biliverdin durch die Hämoxygenase.

46.2 **Schildern Sie Ablauf und Kofaktoren der Hämoxygenase-Reaktion!**

46.3 **Wie kommt ein Ikterus zustande?**

46.4 **Nennen Sie die 3 Formen des Ikterus! Welche davon liegt bei Ihrer Patientin vor?**

➜ Antworten und Kommentar Seite 202

47 Therapie mit einem Translationshemmstoff bei Pneumonie

In Ihrer Allgemeinarztpraxis erscheint ein 62-jähriger Patient. Seit 3 Tagen fühle er sich sehr krank, habe Fieber und Husten. Manchmal beobachte er rotbraunen Auswurf. Sie hören die Lunge des Patienten ab und hören Geräusche im rechten unteren Lungenlappen. Sie vermuten eine Lungenentzündung (Pneumonie). Bei Befall eines Lungenlappens spricht man von Lobärpneumonie. Sei verschreiben dem Patienten ein Makrolidantibiotikum und bitten ihn, sich in 3 Tagen wieder bei Ihnen zur Kontrolle vorzustellen.

Makrolidantibiotika hemmen die Translation der Bakterien und dadurch das Wachstum der Bakterien.

47.1 Was versteht man unter Translation?

47.2 Was ist der genetische Code?

47.3 Erläutern Sie den Ablauf der Translation!

!!! **47.4** Wie wirken folgende Hemmstoffe der Translation: Makrolidantibiotika, Aminoglykoside, Tetrazykline und Chloramphenicol?

➜ Antworten und Kommentar Seite 205

48 Junger Mann mit Übergewicht

2 Jahre nach dem Abitur treffen Sie sich mit einem alten Schulfreund, der gerade ein Jahr in den USA verbracht hat. Als Sie ihn sehen, sind Sie völlig erschrocken: Er hat bestimmt 10–15 kg zugenommen. Er sieht Ihren Blick und sagt: „Ja ja, ich weiß, ich bin richtig fett geworden. Es waren wohl ein paar Hamburger und Cola zu viel."

Sie verbringen einen lustigen Tag mit ihrem Schulfreund. Es ist wie früher. Am nächsten Tag wälzen Sie Ihre Biochemie-Bücher, weil es Sie doch etwas beschäftigt, dass Ihr Freund so dick geworden ist. Nun klären Sie für sich folgende Fragen:

48.1 **Wann werden Fettsäuren neu synthetisiert?**

48.2 **Wie erfolgt die Biosynthese der Fettsäuren?**

48.3 **Wie läuft die Schrittmacherreaktion der Fettsäuresynthese ab? Wie wird sie reguliert?**

Ihr Freund hatte eigentlich nur gesagt, dass er v. a. viel Hamburger gegessen und viel Cola getrunken habe. In beiden Produkten finden sich v. a. Kohlenhydrate. Sie fragen sich daher:

48.4 **Warum werden bei Kohlenhydratüberschuss vermehrt Fettsäuren aufgebaut?**

Die neu synthetisierten Fettsäuren werden in Form von Triglyzeriden gespeichert.

48.5 **Erklären Sie die Lipogenese (Triglyzeridsynthese) in Fettgewebe und Leber!**

➜ Antworten und Kommentar Seite 209

49 Antagonisierung eines Medikaments bei Narkoseausleitung

Als Anästhesist führen Sie bei einem Patienten eine Vollnarkose durch. Neben den Narkotika (Schlafmittel) und Analgetika (Schmerzmittel) haben Sie dem Patienten ein sog. Muskelrelaxans verabreicht. Dieses Muskelrelaxans bindet an die motorische Endplatte der Acetylcholinrezeptoren, löst aber im Gegensatz zu Acetylcholin keine Depolarisation und damit keine Muskelkontraktion aus. Die Muskulatur des Patienten ist gelähmt (entspannt, relaxiert). Mit der Zeit wird die Muskellähmung durch den spontanen Abbau des Muskelrelaxans beendet. Am Ende der Narkose sollte dann die Muskellähmung soweit aufgehoben sein, dass die Atemmuskulatur des Patienten nicht mehr gelähmt ist. Dies ist notwendig, damit der Patient nicht mehr künstlich beatmet werden muss, sondern wieder selbständig atmen kann.

Nun beendet der Chirurg den Eingriff vorzeitig, und Sie müssen feststellen, dass die Wirkung des Muskelrelaxans noch nicht genügend nachgelassen hat. Sie verabreichen dem Patienten einen Acetylcholinesterasehemmer: Dieser bindet an die Acetylcholinesterase und hemmt diese, dadurch wird weniger Acetylcholin abgebaut. Die Konzentration von Acetylcholin steigt im synaptischen Spalt und verdrängt das Muskelrelaxans von der motorischen Endplatte. Die Lähmung wird aufgehoben, und der Patient kann wieder selbständig atmen.

Die Acetylcholinesterase ist ein Enzym.

49.1 **Wie beeinflussen Enzyme den Ablauf von biochemischen Reaktionen im menschlichen Körper?**

49.2 **Welcher Zusammenhang wird im Michaelis-Menten-Modell dargestellt?**

49.3 **Beschreiben Sie die Bedeutung der Michaelis-Konstante K_M und der Maximalgeschwindigkeit V_{max}!**

Der von Ihnen verabreichte Acetylcholinesterasehemmer ist ein kompetitiver Hemmstoff der Acetylcholinesterase.

49.4 **Erläutern Sie den Unterschied zwischen kompetitiver und nichtkompetitiver Hemmung!**

➜ Antworten und Kommentar Seite 212

! 50 Säugling mit erhöhter Leucinkonzentration im Urin bei Ahornsirupkrankheit

Während des Nachtdienstes stellt sich bei Ihnen eine Mutter mit ihrem $2^1/_2$ Wochen alten Sohn in der Kinderklinik vor. Ihnen fällt der maggiartige Geruch des Kindes auf. Das Neugeborene ist komatös. Eine Urinanalyse erbringt folgende Ergebnisse: Die Konzentrationen der α-Ketosäuren von Leucin, Isoleucin und Valin sowie die Konzentration von Alloisoleucin im Urin sind erhöht. Das Kind leidet an der Ahornsirupkrankheit (Verzweigtkettenkrankheit).

50.1 **Zu welchen Produkten werden die Aminosäuren Leucin, Isoleucin und Valin beim Gesunden abgebaut? Handelt es sich um glukogene und/oder ketogene Aminosäuren?**

50.2 **Welches Enzym muss bei Ahornsirupkrankheit einen Defekt aufweisen, wenn sich die α-Ketosäuren von Leucin, Isoleucin und Valin aufstauen?**

Das Kind muss sofort eine Diät erhalten, die niedrige Konzentrationen der drei verzweigtkettigen Aminosäuren enthält.

50.3 **Warum darf nicht gänzlich auf Leucin, Isoleucin und Valin in der Nahrung verzichtet werden?**

→ Antworten und Kommentar Seite 215

51 Störung des Zitratzyklus bei Beriberi

Ihnen wird in einer Biochemie-Prüfung von Ihrem Professor folgender Sachverhalt geschildert: „Beriberi ist einer Erkrankung, bei der Störungen des peripheren Nervensystems, Skelettmuskels und Herzmuskels auftreten. Diese Erkrankung tritt v. a. im ostasiatischen Raum auf, weil dort viel geschälter (polierter) Reis gegessen wird. Durch das Schälen geht ein Großteil des Vitamin B_1 (Thiamin), welcher in der Schale von Reis enthalten ist, verloren. Vitamin B_1 ist als Koenzym an wichtigen Reaktionen im Energiestoffwechsel, z. B. Zitratzyklus, beteiligt." Nun bittet er Sie folgende Fragen zu beantworten:

51.1 **Skizzieren Sie den Ablauf des Zitratzyklus mit Substraten und Enzymen! In welchen Reaktionen wird dabei $NADH+H^+$, $FADH_2$ und GTP gebildet?**

51.2 **Erklären Sie, wie der Zitratzyklus in den katabolen und anabolen Intermediärstoffwechsel eingebunden ist!**

Vitamin B_1 ist Koenzym der α-Ketoglutaratdehydrogenase im Zitratzyklus.

51.3 **Nennen Sie die weiteren Koenzyme der α-Ketoglutaratdehydrogenase!**

!!! **51.4** **Warum kommt es bei Vitamin-B_1-Mangel zu Störungen des peripheren Nervensystems, Skelettmuskels und Herzmuskels?**

→ Antworten und Kommentar Seite 217

52 Kleinkind mit Mukopolysaccharidspeicherkrankheit

Eine besorgte Mutter stellt Ihnen in der Ambulanz der Kinderklinik ihre 16 Monate alte Tochter vor. Der niedergelassene Kinderarzt habe sie wegen eines Herzgeräusches und Verdacht auf ein „Syndrom“ überwiesen. Die kleine Patientin habe seit ihrer Geburt schon viele Atemwegsinfekte durchgemacht. Bei der Untersuchung stellen Sie neben dem besonderen Aussehen mit vergröberten Gesichtszügen, eingesunkener Nasenwurzel und vergrößerter Zunge (Makroglossie) einen Entwicklungsrückstand des Kindes fest. Das Röntgenbild zeigt eine Störung der Knochenbildung, die durch Deformitäten von Gesicht und Skelett imponiert. Im 24-Stunden-Sammelurin finden sich erhöhte Konzentrationen der Glykosaminoglykane (Syn. Mukopolysaccharide) Dermatansulfat und Heparansulfat. Sie vermuten, dass bei dem Kind eine Mukopolysaccharidspeicherkrankheit, wahrscheinlich Typ I (Morbus Hurler), vorliegt. Hierbei ist der Abbau der Glykosaminoglykane Dermatansulfat und Heparansulfat gestört ist.

Glykosaminoglykane bilden zusammen mit Proteinen Proteoglykane.

52.1 **Wo finden sich v. a. Proteoglykane? Welche weiteren Hauptklassen von Makromolekülen finden sich dort?**

52.2 **Wie sind Glykosaminoglykane aufgebaut?**

!!! **52.3** **Füllen Sie folgende Tabelle zu den Glykosaminoglykanen aus!**

Glykosaminoglykan	Hexosen des Disaccharids	Vorkommen

52.4 **Wie sind Glykosaminoglykane in Proteoglykanen organisiert?**

!!! **52.5** **Wie werden Proteoglykane synthetisiert?**

➜ Antworten und Kommentar Seite 220

53 69-Jährige mit erhöhten Schilddrüsenhormonwerten bei Hyperthyreose

In der Notfallambulanz stellt sich bei Ihnen eine 69-jährige Patientin vor (s. Abb.). Sie klagt über Luftnot und Herzrasen. Ihnen fallen neben den beschriebenen Symptomen ein feinschlägiger Tremor (Zittern) der Finger, ein leichter Exophthalmus (Hervortreten der Augäpfel) sowie großporige Haut von derbteigig sulziger Konsistenz am Schienbein (prätibiales Myxödem) auf. Bei der körperlichen Untersuchung stellen Sie eine Vergrößerung der Schilddrüse (Struma) fest. Die Anamnese ergibt, dass die Patientin seit längerer Zeit unter Nervosität und Schlaflosigkeit leidet. Zudem ist die Stuhlfrequenz erhöht und trotz großen Appetits hat sie in den letzten Jahren Gewicht verloren. Im EKG sehen Sie eine Herzfrequenzsteigerung und Herzrhythmusstörungen. Im Laborbefund der Patientin fällt Ihnen auf, dass der TSH-Wert erniedrigt ist, die Schilddrüsenhormonwerte jedoch erhöht sind. Sie stellen die Diagnose einer Hyperthyreose (Schilddrüsenüberfunktion).



Patientin mit Exophthalmus bei Hyperthyreose

53.1 **Beschreiben Sie die hypothalomo-hypophysäre Regulation der Schilddrüsenhormone (T_3 und T_4)!**

53.2 **Auf welche Weise erfolgt die schrittweise Synthese von T_3 und T_4 in der Schilddrüse?**

53.3 **Wie werden Schilddüsenhormone freigesetzt? Wie erfolgt ihr Transport im Blut, und wie entfalten sie ihre Wirkung?**

53.4 **Nennen Sie Wirkungen der Schilddrüsenhormone!**

Bei vielen Schilddrüsenerkrankungen findet sich eine Schilddrüsenvergrößerung (sog. Struma oder Kropf).

!!! **53.5** **Welche Ursache liegt einer Struma in den meisten Fällen zugrunde?**

➜ Antworten und Kommentar Seite 223

54 Kind mit Leberschädigung durch Paracetamolvergiftung

Eine aufgeregte Mutter kommt mit ihrer 2-jährigen Tochter in die Klinikambulanz. Sie erfahren, dass das Kind ca. 45 Minuten zuvor eine volle Flasche Paracetomalsaft ausgetrunken habe. Sie errechnen, dass das Kind 300 mg Paracetamol pro kg Körpergewicht (300 mg/kg KG) aufgenommen hat. Ab einer Dosis von 100–140 mg/kg KG ist Paracetamol giftig. Zuerst würden Bauchschmerzen, Übelkeit, Erbrechen, Durchfall auftreten, nach ca. 2 Tagen kann es zu schweren Leberschädigungen mit Leberversagen kommen. Um dies zu vermeiden, nehmen Sie das Kind zur stationären Überwachung auf. Als Gegengift verabreichen Sie das Medikament N-Acetylcystein.

Paracetamol wird in der Leber durch Biotransformation umgewandelt und ausscheidungsfähig gemacht.

54.1 Beschreiben Sie die Biotransformation in der Leber!

54.2 Wo findet der größte Teil der Biotransformationsreaktionen statt?

Ein kleiner Teil des Paracetamols wird durch Cytochrom-P450-Monooxygenasen abgebaut.

54.3 Zeichnen Sie den Reaktionsmechanismus einer Reaktion durch eine Cytochrom-P450-Monooxygenase am Beispiel einer Hydroxylierung einer hydrophoben Substanz (R-H) auf!

→ Antworten und Kommentar Seite 225

55 Chemotherapie mit Pyrimidinanalogon oder Folsäureantagonist

Sie arbeiten in einer Klinikambulanz, in der Sie Patienten mit verschiedenen Krebserkrankungen betreuen. Neben der psychologischen Beratung kümmern Sie sich auch um die medikamentöse Therapie der jeweiligen Krebserkrankung (Chemotherapie). Durch die Chemotherapie wird das Wachstum der Krebszellen gehemmt, indem die Synthese der Nukleinsäuren gestört wird. Je nach Tumorart stehen Ihnen verschiedene Medikamente zur Verfügung.

Heute behandeln Sie u. a. einen Patienten mit Darmkrebs. Er bekommt 5-Fluorouracil (5-FU). 5-FU wird auch als Pyrimidinanalogon bezeichnet, weil es Strukturähnlichkeit mit den Pyrimidinbasen hat. Es wird ebenfalls an Ribose-5-Phosphat gekoppelt und dann als falsches Nukleotid in DNA und RNA eingebaut. DNA und RNA sind dadurch nicht funktionstüchtig.

55.1 **Welche häufigen Pyrimidinbasen kennen Sie? Nennen Sie deren Nukleoside und Nukleotide! Welche davon finden sich in DNA, RNA und im Syntheseweg?**

55.2 **Zeichnen Sie einen Pyrimidinring! Zeigen Sie für die Ringatome, welchem Substrat der Pyrimidinsynthese es entstammt!**

5-FU hemmt außerdem ein Enzym der Pyrimidinnukleotidsynthese.

55.3 **Wie erfolgt die Synthese der Pyrimidinnukleotide?**

Etwas später behandeln Sie eine Patientin mit Brustkrebs mit dem Folsäureantagonisten Methotrexat. Es hemmt die Dihydrofolsäurereduktase.

55.4 **Welche Auswirkungen hat die Hemmung der Dihydrofolsäurereduktase auf die Pyrimidinsynthese?**

Nach Synthese der Pyrimidin- und Purinnukleotide enthalten diese Nukleotide den Zucker Ribose und können damit nur Bestandteil der RNA sein.

55.5 **Wie erfolgt die Umwandlung von Ribose in Desoxyribose, den Zucker der DNA?**

→ Antworten und Kommentar Seite 227

56 22-Jähriger Patient mit verlängerter aPTT bei Hämophilie A

Ein 22-jähriger Patient wird vom Zahnarzt in Ihre Praxis für Innere Medizin überwiesen. Nach einer Zahnextraktion sei eine Blutung aufgetreten, die kaum zu Stillen gewesen sei. Der Patient gibt an, schon einige Male längere Nachblutungen nach Verletzungen erlebt zu haben. Sie nehmen Blut ab, um das Blutbild und die Gerinnungsparameter (Quick-Wert, aPTT) zu bestimmen. Zusätzlich testen Sie die Blutungszeit, die nicht verlängert ist. Bei Wiedervorstellung des Patienten erklären Sie ihm, dass sein Blutbild inklusive Thrombozytenzahl unauffällig, die Prothrombinzeit (Quick-Wert) normal, aber die aktivierte partielle Thromboplastinzeit (aPTT) verlängert sei. Bei der Nachbestimmung der Gerinnungs-Faktoren VIII und IX sei aufgefallen, dass die Aktivität von Faktor VIII auf 15% verringert sei. Sie teilen dem Patienten mit, dass er an einer leichten Form der Hämophilie A (Bluterkrankheit) leide.

56.1 **Welche Mechanismen wirken bei der physiologischen Hämostase (Blutstillung) zusammen?**

Faktor VIII spielt eine Rolle bei der sekundären Hämostase (plasmatische Gerinnung).

56.2 **Über welche Wege wird die plasmatische Gerinnung aktiviert? Erläutern Sie diese!**

56.3 **Welcher Aktivierungsweg ist beim Patienten betroffen, und durch welchen Gerinnungstest wird er beurteilt?**

Häufig wird die plasmatische Gerinnung therapeutisch gehemmt, z. B. durch Heparin.

56.4 **Was ist Heparin, und wie beeinflusst es genau die plasmatische Gerinnung?**

56.5 **Wie wirken Protein C und Protein S?**

→ Antworten und Kommentar Seite 230

57 47-jähriger Alkoholiker mit Hirnschädigung bei Vitamin-B_1-Mangel

An einem Montagmorgen um 5 Uhr wird ein stark betrunkener 47-jähriger Mann zu Ihnen in die Notaufnahme gebracht. Sie kennen den Patienten schon, da er bereits mehrfach in Ihrer Klinik war, und wissen, dass er schon über 10 Jahre Alkoholiker ist. Sie versuchen eine Anamnese zu erheben. Dies ist jedoch nicht möglich, da der Patient völlig desorientiert ist. Sie untersuchen den Patienten und stellen eine Lebervergrößerung, ausgeprägte Augenmuskellähmungen, einen Nystagmus und Koordinationsstörungen fest. Aufgrund des langjährigen Alkoholmissbrauchs und der erhobenen Befunde (Desorientiertheit, Augenmuskellähmung, Nystagmus, Koordinationsstörungen) stellen Sie die Diagnose Wernicke-Enzephalopathie. Hierbei handelt es sich um eine Hirnschädigung, die durch einen Vitamin-B_1-Mangel hervorgerufen wird. Sie bestimmen daraufhin den Vitamin-B_1-Spiegel im Blut, dieser ist erniedrigt.

Vitamin B_1 gehört zu den hydrophilen Vitaminen.

57.1 **Geben Sie einen Überblick über alle hydrophilen Vitamine (Trivialname, aktive Form, Funktionen, Vorkommen)!**

57.2 **Wie ist Vitamin B_1 aufgebaut? Wie wird es in die aktive Form überführt?**

57.3 **Welche Funktionen erfüllt Vitamin B_1?**

57.4 **Wie heißt die klassische Vitamin-B_1-Mangelerkrankung?**

➜ Antworten und Kommentar Seite 235

58 16-Jährige mit Ketoazidose bei Diabetes mellitus Typ I

Sie haben am Wochenende Dienst auf einer Intensivstation, als ein 16-jähriges Mädchen eingeliefert wird. Vom Notarzt haben Sie erfahren: „Anamnese: nie ernsthaft krank gewesen, Gewichtsverlust und Schlappheit in den letzten Wochen, seit 3 Tagen Übelkeit und Erbrechen. Körperliche Untersuchung: schläfrige Patientin, Herzfrequenz 120/min, Blutdruck 90/50 mmHg, trockene Haut und Schleimhäute, Atemfrequenz 15/min, vertiefte Atmung, Acetongeruch in der Ausatemluft, Blutglukose 548 mg/dl (Norm 80–120 mg/dl) bzw. 30,1 mmol/l (Norm 4,4–6,6 mmol/l)."

Sie ordnen weitere Untersuchungen an: Es wird eine Blutgasanalyse vorgenommen. Im Ergebnis analysieren Sie eine metabolische Azidose (pH < 7,35) mit respiratorischer Teilkompensation (pCO_2 < 35 mmHg) durch die vertiefte Atmung. Im Urinstatus lassen sich Ketonkörper nachweisen. Sie stellen die Diagnose eines ketoazidotischen Komas als Erstmanifestation eines Diabetes mellitus Typ I.

58.1 In welchen Stoffwechselsituationen bildet die Leber vermehrt Ketonkörper?

58.2 Wie heißen die Ketonkörper, zeichnen Sie ihre Struktur auf!

58.3 Warum und woraus werden Ketonkörper gebildet?

58.4 Beschreiben Sie den Ablauf der Ketogenese!

58.5 Beschreiben Sie den Hauptweg der Ketonkörper-Verwertung in den extrahepatischen Geweben!

58.6 Wie entstand die Ketoazidose bei der Patientin aus dem Fall?

➜ Antworten und Kommentar Seite 237

59 45-jährige Patientin mit Laktatazidose bei Schock

Im praktischen Jahr haben Sie einen Einsatz auf der Intensivstation Ihres Lehrkrankenhauses. Bei Schichtbeginn erfahren Sie bei der ärztlichen Übergabe, dass in der letzten Schicht eine 45-jährige Frau nach einem Autounfall eingeliefert wurde. Die Patientin hatte verschiedene Verletzungen erlitten und war im Schock mit einem niedrigen Blutdruck (90/65 mmHg) und einer Tachykardie (120 Schläge/min). Eine starke innere Blutung aufgrund eines Milzrisses wurde unmittelbar nach der Aufnahme durch eine Not-Operation versorgt. Die Patientin erhielt ein Bluttransfusion und wird zur Zeit künstlich beatmet. Die Blutgasanalyse in der Nacht ergab eine Azidose (pH $<$ 7,35), außerdem war der Laktatwert im Plasma mit 7,5 mmol/l (Norm 0,6–2,4 mmol/l) erhöht. Diese sog. Laktatazidose war Ausdruck einer Umstellung des Gewebestoffwechsels von aerober auf anaerobe Energiegewinnung. Inzwischen ist die Patientin kreislaufstabil, pH- und Laktatwert liegen wieder im Normbereich.

Eine Umstellung der Energiegewinnung von aerob auf anaerob ist nicht immer pathologisch, sondern findet sich auch unter physiologischen Bedingungen.

59.1 **In welcher Reaktion und zu welchem Zweck wird Laktat im anaeroben Stoffwechsel gebildet?**

Laktat kann vom Muskelgewebe nicht weiter genutzt werden. Es handelt sich hierbei um eine Stoffwechselsackgasse.

59.2 **Über welchen Mechanismus kann Laktat dem Stoffwechsel wieder zur Verfügung gestellt werden? Erläutern Sie diesen kurz!**

Laktat kann in der Glukoneogenese wieder zu Glukose aufgebaut werden.

59.3 **Erklären Sie den Ablauf der Glukoneogenese!**

Am Anfang der Glukoneogenese wird Oxalacetat in den Mitochondrien gebildet. Fast alle weiteren Enzyme der Glukoneogenese finden sich im Zytosol.

59.4 **Wie gelangt Oxalacetat aus den Mitochondrien in das Zytosol, obwohl kein spezifischer Oxalacetat-Transporter in der inneren Mitochondrienmembran existiert?**

➜ Antworten und Kommentar Seite 239

60 Therapie eines Harnwegsinfekts mit einem Gyrasehemmer

In Ihrer Hausarztpraxis beraten Sie eine 24-jährige Frau. Sie klagt über seit 4 Tagen bestehendes Brennen beim Wasserlassen. Sie vermuten einen Infekt der unteren Harnwege (Blase, Urethra) als Ursache der Beschwerden und lassen von Ihrer Arzthelferin einen Urintest durch einen Harnteststreifen durchführen. Dieser zeigt, dass sich Leukozyten im Urin befinden. Dies ist ein Hinweis auf eine entzündliche Reaktion und bestätigt Ihre Verdachtsdiagnose. Sie verordnen der Patientin ein Antibiotikum, und zwar einen Gyrasehemmer, weil die Patientin das Standardmedikament bei Harnwegsinfekt (Co-Trimoxazol) 3 Jahre zuvor nicht gut vertragen hatte.

Gyrasehemmer hemmen das Enzym Gyrase der Bakterien und führen dadurch zum Zelltod der Bakterien.

60.1 Was ist die Gyrase? Welche Aufgabe hat dieses Enzym?

Gyrasen sind an der Replikation der Bakterien beteiligt.

60.2 Was versteht man unter Replikation?

60.3 Nennen Sie weitere Enzyme, die an der Replikation bei Bakterien bzw. Prokaryonten beteiligt sind! Welche Funktionen haben sie jeweils?

60.4 In welche Richtung werden die Tochterstränge während der Replikation synthetisiert?

→ Antworten und Kommentar Seite 242

61 69-Jähriger mit Hyponatriämie und Hyperkaliämie bei Morbus Addison

Ein 69-jähriger Patient stellt sich in Ihrer Praxis für Innere Medizin vor, weil er sich in den letzten 2 Jahren zunehmend „schlapper" fühle. Er komme sich nutzlos vor, da er eine Arbeit nicht mehr lange durchhalten könne. Sein vorheriger Hausarzt hatte ihm aus diesem Grund schon einmal eine „Nerventablette" verschrieben, diese habe aber nicht geholfen. In den letzten Jahren habe er 8 kg an Körpergewicht verloren, in den letzten Monaten leide er zudem häufig unter Bauchschmerzen und müsse dann auch manchmal erbrechen. Seiner Frau sei aufgefallen, dass er eine dunklere Hautfarbe habe als früher, insbesondere in den Handfurchen und auch im Mund. Der gemessene Blutdruck ergibt einen Wert von 105/55 mmHg. Die Laborergebnisse zeigen ein erniedrigtes Natrium, wohingegen Kalium und das basale ACTH erhöht sind. Aufgrund von Anamnese und Befund stellen Sie die Verdachtsdiagnose „primäre Nebennierenrindeninsuffizienz (Morbus Addison)".

Bei der primären Nebennierenrindeninsuffizienz ist die Synthese der Nebennierenrindenhormone eingeschränkt.

61.1 **Welche Hormone werden von der Nebennierenrinde produziert? Nennen Sie jeweils den genauen Produktionsort und kurz die Funktion dieser Hormone!**

61.2 **Stellen Sie kurz die Synthese von Aldosteron aus Cholesterin dar!**

61.3 **Welche Wirkungen entfaltet Aldosteron?**

61.4 **Wie übertragen lipophile Hormone wie Aldosteron im Allgemeinen ihr Signal auf eine Zielzelle?**

!!! **61. 5** **Erklären Sie, wie es zur dunklen Hautfarbe des Patienten kommt!**

→ Antworten und Kommentar Seite 245

62 58-Jähriger mit erhöhter Serotoninkonzentration im Urin bei Karzinoid

In Ihrer Hausarztpraxis stellt sich ein 58-jähriger Patient vor. Er klagt über Gesichtsrötung, Herzrasen, Schwitzen, Atemnot und Durchfall. Diese Beschwerden träten anfallsartig auf, und er habe seit Beginn der Beschwerden 4 kg an Gewicht verloren. Sie nehmen dem Patienten Blut ab und bitten ihn, den Urin 24 Stunden lang zu sammeln (sog. Sammelurin). Im Sammelurin stellen Sie fest, dass die Konzentration des Abbauprodukts Serotonin erhöht ist. Aufgrund der Symptome und der erhöhten Konzentration des Serotonin-Abbauprodukts im Urin stellen Sie die Diagnose Karzinoid.

Serotonin gehört zu den biogenen Aminen.

62.1 **Was sind biogene Amine? Nennen Sie einige biogene Amine und ihre Funktionen!**

Bei diesem Patienten wird verstärkt Serotonin synthetisiert.

62.2 **Erläutern Sie die Synthese von Serotonin!**

62.3 **Welche Wirkungen hat Serotonin?**

62.4 **Wie wird Serotonin abgebaut? Welches Abbauprodukt konnten Sie im Urin bestimmen?**

Bei der körperlichen Untersuchung fielen Ihnen auch pellagraähnliche Hautveränderungen auf. Hierbei handelt es sich um raue Haut an Sonnenlicht ausgesetzten Stellen, z. B. Gesicht, Nacken, Hände. Diese Hautveränderungen treten bei einem Niacinmangel auf.

!!! **62.5** **Erläutern Sie Vorkommen und Funktionen von Niacin! Wie kann es zu einem Niacinmangel bei diesem Patienten kommen?**

➜ Antworten und Kommentar Seite 248

63 60-Jähriger mit Anstieg von Kreatinin bei chronischem Nierenversagen

Ein 60-jähriger Patient wurde von seinem Hausarzt in Ihre Praxis für Nephrologie überwiesen. Grund der Überweisung sind ansteigende Werte von Kreatinin und Harnstoff im Serum innerhalb der letzten 5 Jahre. Der Hausarzt vermutet ein chronisches Nierenversagen.

63.1 **Was ist Kreatinin? Warum dient es als wichtiger Parameter für die Beurteilung der Nierenfunktion?**

Sie befragen den Patienten und erfahren, dass er in den vergangenen 10 Monaten zweimal wegen Frakturen (Unterarm, Wirbelkörper) behandelt worden sei. Ein richtiges Trauma habe aber nicht vorgelegen.

63.2 **Welchen Zusammenhang vermuten Sie zwischen dem chronischen Nierenversagen und den Frakturen?**

Im Laborbefund, den Ihnen der Hausarzt mitgeschickt hat, sehen Sie, dass der Patient unter einer normochromen normozytären Anämie leidet.

63.3 **Wie sind die Erythrozytenparameter bei normochromer normozytärer Anämie verändert? Welchen Zusammenhang vermuten Sie zwischen dem chronischen Nierenversagen und der Anämie?**

Sie veranlassen eine Urinuntersuchung und stellen fest, dass der Patient Glukose und Proteine mit dem Urin ausscheidet.

63.4 **Ist dies normal? Wo und wie werden Glukose, Aminosäuren, Peptide und Proteine rückresorbiert?**

➜ Antworten und Kommentar Seite 250

64 45-Jähriger mit Ödemen bei Mangel an C1-Inhibitor

Von 2 Rettungsassistenten wird Ihnen in die Notaufnahme ein 45-jähriger Patient mit Atemnot gebracht. Zudem leidet der Patient unter Schwellungen der Augenlider, Lippen und Extremitäten (s. Abb.). Der Patient berichtet Ihnen kurzatmig, dass er immer wieder unter Schwellungen der Augenlider, Lippen und Zunge leide. Diese Beschwerden träten plötzlich auf und würden dann für etwa 1–3 Tage anhalten. Nur einmal habe er bislang auch Atemnot – so wie heute – gehabt. Damals wurde die Diagnose hereditäres Angioödem gestellt. Auch sein Vater und sein Bruder würden unter dieser Erkrankung leiden.



Patient mit Gesichtsschwellungen bei hereditärem Angioödem

Beim hereditären Angioödem handelt es sich um eine autosomal-dominant vererbte Erkrankung, bei der ein Mangel an C1-Inhibitor vorliegt. C1-Inhibitor hemmt normalerweise den Komplementfaktor 1 des Komplementsystems.

64.1 Welche Funktionen hat das Komplementsystem?

64.2 Welche unterschiedlichen Aktivierungswege des Komplementsystems gibt es? Erläutern Sie diese kurz!

64.3 Beschreiben Sie den Ablauf der Komplementkaskade!

!!! **64.4** Warum führt der C1-Inhibitor-Mangel zu Ödemen?

➜ Antworten und Kommentar Seite 254

! 65 Patient mit Unverträglichkeitsreaktion bei Bluttransfusion

Als Famulant in der Inneren Medizin betreuen Sie einen Patienten mit Anämie. Ursache ist ein blutendes Magengeschwür, welches bei einer Magenspiegelung diagnostiziert wurde. Die Blutung wurde während der Magenspiegelung auch gleichzeitig gestillt. Nun erhalten Sie die Laborwerte: Der Hb-Wert liegt bei 7 g/dl (Norm ♂ 12–16 g/dl) bzw. 4,34 mmol/l (Norm ♂ 7,44–9,92 mmol/l). Sie zeigen diesen Wert dem Stationsarzt, der eine Bluttransfusion anordnet und Erythrozytenkonzentrate aus dem Labor kommen lässt. Im Labor und durch den Stationsarzt wurde geprüft, ob die Erythrozytenkonzentrate zum Patienten passen. Nun beginnt die Transfusion. Auf einmal klagt der Patient über Juckreiz und Kopfschmerzen. Der Stationsarzt unterbricht sofort die Bluttransfusion und versorgt den Patienten mit Medikamenten (Kortisonpräparat) und Flüssigkeit über eine Infusion. Der Patient erholt sich wieder.

Am frühen Abend findet der Stationsarzt Zeit, Ihnen zu erklären, dass es sich bei dem Vorfall wohl um eine Unverträglichkeitsreaktion auf die transfundierten Erythrozyten handelte. Das Kortisonpräparat habe er daher gegen die Unverträglichkeitsreaktion gegeben. Er vermute, dass trotz Testung wohl die Blutgruppe des Patienten nicht zur Blutgruppe der transfundierten Erythrozyten gepasst habe.

65.1 **Was versteht man unter „Blutgruppe“?**

Sie schauen sich die Blutgruppe des Patienten an. Er hat die Blutgruppe A, d. h. er besitzt das Blutgruppenantigen A. Sie wissen, dass es daneben noch die Blutgruppenantigene B und 0 gibt.

65.2 **Erläutern Sie den molekularen Aufbau der Blutgruppenantigene A, B und 0!**

Ein Kind erbt von Mutter und Vater jeweils ein Blutgruppengen (A-Gen, B-Gen oder 0-Gen).
Die Gene kodieren für verschiedene Glykosyltransferasen, die entsprechende Blutgruppenantigene (A-Antigen, B-Antigen und H-Antigen) auf den Erythrozytenvorstufen aufbauen.

65.3 **Ordnen Sie den einzelnen Blutgruppen-Genen (A, B und 0) das durch die entsprechende Glykosyltransferase übertragene Monosaccharid sowie das entstehende Blutgruppenantigen (A, B und H) zu!**

65.4 **Erklären Sie die Vorgänge bei der N-Glykosylierung von Proteinen zu Glykoproteinen!**

➜ Antworten und Kommentar Seite 257

66 58-Jähriger mit veränderter Lipid- und Lipoproteinzusammensetzung im Blut

In Ihre Allgemeinarztpraxis kommt ein 52-jähriger Patient, der Sie um einen Gesundheits-Check bittet. Er sei etwas in Sorge um seine Gesundheit. Sein 78-jähriger Vater hätte 2 Wochen zuvor einen Herzinfarkt erlitten. Und nun befürchte er, dass es ihn vielleicht auch treffen könnte. Er bittet Sie: „Können Sie nicht meine Blutfette untersuchen? Die Ärzte im Krankenhaus meinen, bei meinem Vater seien sie zu hoch. Das sei ein Risikofaktor für einen Herzinfarkt."

Sie vermuten, dass der Patient mit „Blutfette" neben Cholesterin und Triglyzeriden die Lipoproteine meint.

66.1 **Stellen Sie allgemein Funktion und Aufbau der Lipoproteine dar!**

66.2 **Legen Sie die relative Zusammensetzung der Lipoproteine aus Triglyzeriden, Cholesterin und Proteinanteilen dar, und nennen Sie wichtige Apolipoproteine!**

66.3 **Erläutern Sie Funktion und Stoffwechsel der Chylomikronen!**

66.4 **Erklären Sie Funktion und Prozessierung von LDL durch extrahepatische Zellen!**

!!! **66.5** **Beschreiben Sie Funktion und Wandlung des HDL von der diskoidalen Form in die Kugelform!**

Sie nehmen dem Patienten Blut ab. 3 Tage später kommt der Patient wieder. Sie besprechen mit ihm die Laborergebnisse: Gesamt-Cholesterin 275 mg/dl (Norm 120–240 mg/dl), HDL 29 mg/dl (Norm 50 mg/dl), LDL 170 mg/dl (Norm <150 mg/dl), Triglyzeride 250 mg/dl (Norm 75–200 mg/dl). Der Patient fragt Sie, was das für ihn bedeutet und was nun „gutes" und „schlechtes" Cholesterin sei.

!!! **66.6** **Was antworten Sie dem Patienten?**

➜ Antworten und Kommentar Seite 260

67 Patient mit erhöhter Plasmaosmolalität und erniedrigter Urinosmolalität

Als diensthabender Arzt auf einer Intensivstation werden Sie zu einem 9 Tage zuvor eingelieferten Patienten mit schwerem Schädel-Hirn-Trauma durch Verkehrsunfall gerufen. Mittlerweile hat sich der Zustand des Patienten stabilisiert, er ist wach und reagiert auf Ansprache. Nun fällt der Schwester seit etwa 12 Stunden eine drastisch erhöhte Urinausscheidung auf (5,2 l in den letzten 12 Stunden), der Patient verspüre auch starken Durst und trinke ständig (Polydipsie). Bei der körperlichen Untersuchung stellen Sie bei dem Patienten trockene Schleimhäute und stehende Hautfalten fest, die Pulsfrequenz ist erhöht. Die Schwester zeigt Ihnen den Laborbefund, der 3 Stunden zuvor erhoben wurde. Auffällig sind u. a. folgende Werte: Serum-Natriumwert ↑, Plasmaosmolalität ↑, Urinosmolalität ↓. Aufgrund der Polydipsie, der erhöhten Plasmaosmolalität und erniedrigten Urinosmolalität gehen Sie davon aus, dass der Patient nicht mehr in der Lage ist, seinen Urin zu konzentrieren. Sie vermuten als Ursache eine Schädigung der Neurohypophyse durch das Schädel-Hirn-Trauma, da in der Neurohypophyse das Hormon gespeichert wird, was normalerweise bei erhöhter Plasmaosmolalität ausgeschüttet wird. Sie stellen die Diagnose zentraler Diabetes insipidus.

67.1 **Welches Hormon wird normalerweise bei erhöhter Plasmaosmolalität ausgeschüttet und scheint bei diesem Patienten zu fehlen? Wo wird es gebildet und gespeichert?**

67.2 **Welche Wirkungen hat dieses Hormon?**

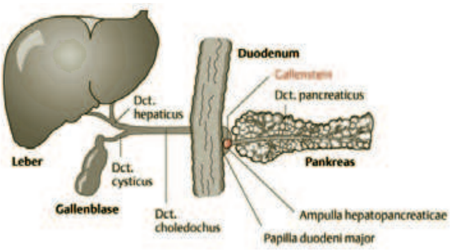
67.3 **Welches andere Hormon wird in der Neurohypophyse gespeichert, und welche Funktionen hat es?**

67.4 **Welche Formen des Diabetes insipidus kennen Sie? Erläutern Sie diese kurz!**

➜ Antworten und Kommentar Seite 263

68 31-jährige Patientin mit akuter Pankreatitis bei Gallensteinleiden

Sie sind Assistenzarzt auf einer internistischen Station und betreuen u. a. eine 31-jährige Patientin, die wegen heftiger Oberbauchschmerzen, Übelkeit und Erbrechen 3 Tage zuvor aufgenommen worden war. Ursache der Beschwerden war ein Gallenstein, der den gemeinsamen Ausführungsgang von Pankreas- und Gallengang, die Ampulla hepatopancreatica, verlegte. Ihr PJ-Student fragt Sie, wie er sich das mit dem Gallenstein vorzustellen habe, und Sie zeichnen ihm dies auf (s. Abb.).



Verlegung der Ampulla hepatopancreatica durch einen Gallenstein

Durch den Stein in der Ampulla hepatopancreatica konnte die Galle nicht ins Duodenum fließen. Es kam zum Gallerückstau.

68.1 **Aus welchen Bestandteilen besteht die Galle? Woher stammen diese, und was sind ihre Aufgaben?**

Durch den Stein in der Ampulla hepatopancreatica konnte auch Pankreassekret nicht ins Duodenum fließen. Das Sekret staute sich in das Pankreas zurück.

68.2 **Welche Aufgaben übernimmt das Pankreas?**

Einige Pankreasenzyme werden in Form inaktiver Vorstufen sezerniert. Durch den Rückstau des Pankreassekrets wurden diese nun schon innerhalb des Pankreas aktiviert und haben eine akute Entzündung des Pankreas (akute Pankreatitis) bei der Patientin ausgelöst.

68.3 **Nennen Sie Beispiele für Pankreasenzyme, die in Form inaktiver Vorstufen sezerniert werden! Erläutern Sie, warum dies für einige Pankreasenzyme erforderlich ist, für andere jedoch nicht!**

Bei der Patientin traten auch Fettstühle (Steatorrhoe) durch eine gestörte Fettresorption auf.

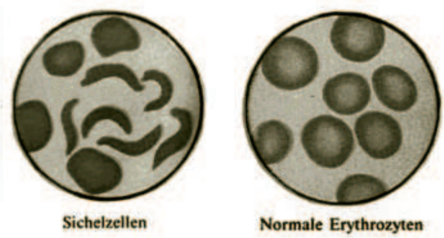
68.4 **Wie erfolgt die Fettverdauung und -resorption?**

68.5 **Warum ist dieser Vorgang bei der Patientin gestört?**

➜ Antworten und Kommentar Seite 265

69 17-Jähriger mit fehlerhaftem Hämoglobin bei Sichelzellanämie

Sie arbeiten als Arzt bei einer internationalen Hilfsorganisation in Afrika. Heute wird Ihnen ein 17-jähriger Patient mit starken Bauchschmerzen und Atemnot (Dyspnoe) vorgestellt. Sie erfahren, dass der Patient diese Schmerzkrisen schon seit seiner frühen Kindheit kennt. Häufig treten auch Knochenschmerzen in den Beinen auf. Bei der körperlichen Untersuchung erscheinen Leber und Milz vergrößert (Hepatosplenomegalie). Sie nehmen Blut ab und fertigen einen Blutausstrich an. Im Mikroskop erkennen Sie sichelförmige Erythrozyten (sog. Sichelzellen). Außerdem ist der Hb-Wert mit 9 g/dl (5,6 mmol/l) vermindert (Norm ♂ 14–18 g/dl bzw. 8,7–11,2 mmol/l). Der Patient leidet also an einer Form der Anämie, der sog. Sichelzellanämie.



Blutausstrich mit Sichelzellen und zum Vergleich ein Blutausstrich mit normalen Erythrozyten

Bei der Sichelzellanämie handelt es sich um eine Erkrankung, die auf einer fehlerhaften Synthese des Hämoglobins beruht.

69.1 Erklären Sie Aufbau und Funktion von Hämoglobin!

Die biologische Aufgabe des Hämoglobins ist die Sauerstoffbindung im Blut. Ein anderes hämhaltiges Molekül, das Myoglobin, ermöglicht die Sauerstoffbindung in roten Muskelfasern.

69.2 Vergleichen Sie die Sauerstoffbindungskurven von Hämoglobin und Myoglobin!

Verschiedene Faktoren beeinflussen die Sauerstoffbindungskurve, um die Sauerstoffaufnahme in der Lunge und die Abgabe von Sauerstoff im Gewebe zu optimieren – 2,3-Bisphosphoglyzerinsäure ist so ein Faktor.

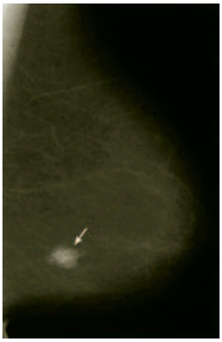
69.3 Wie entsteht 2,3-Bisphosphoglyzerinsäure im Erythrozyten, und welche Funktion hat es?

!!! 69.4 Wie entsteht die Sichelzellanämie?

➜ Antworten und Kommentar Seite 268

! 70 47-jährige Patientin mit Brustkrebs

In Ihrer Praxis für Gynäkologie erscheint eine 47-jährige Patientin. 2 Tage zuvor habe sie zum ersten Mal einen Knoten in ihrer Brust bemerkt. Die Patientin ist sehr beunruhigt und berichtet weiterhin, dass ihre Schwester etwa 3 Jahre zuvor an Brustkrebs verstorben sei. Die Patientin ist verheiratet und hat keine Kinder. Bei der Untersuchung tasten Sie einen derben, nicht schmerzhaften, etwa 2 cm großen Knoten im unteren äußeren Quadranten der rechten Brust. Anhand von Ultraschall- und Röntgenuntersuchung der Brust (s. Abb.) stellen Sie die Verdachtsdiagnose Brustkrebs (Mammakarzinom).



Röntgenuntersuchung der Brust (Mammographie): Mammakarzinom (Pfeil)

70

70.1 Nennen Sie verschiedene Ursachen von Krebserkrankungen!

70.2 Erläutern Sie die Begriffe Protoonkogen und Onkogen!

70.3 Was wissen Sie über Tumorsuppressorgene? Geben Sie ein Beispiel!

70.4 Was können die molekularen Ursachen der Aktivierung eines Protoonkogens zum Onkogen sein? Geben Sie Beispiele!

➜ Antworten und Kommentar Seite 271

71 Patient mit Untersuchung der „Herzenzyme" nach Herzinfarkt

Sie haben Dienst in der Notaufnahme, als am frühen Morgen ein 62-jähriger Patient durch einen Notarzt gebracht wird. Sie erfahren, dass der Patient über starke Schmerzen und Engegefühl in der Brust (sog. Angina pectoris) klagt. Die Schmerzen strahlen in den linken Arm aus. Der Patient kennt diese Angina-pectoris-Anfälle, allerdings ist es schlimmer als sonst und lässt sich durch sein Nitrospray nicht mehr behandeln. Im EKG lassen sich Veränderungen feststellen, die für einen Herzinfarkt sprechen. Beim Herzinfarkt ist ein herzversorgendes Gefäß verschlossen, so dass Herzmuskelgewebe nicht mehr ausreichend mit Sauerstoff versorgt wird und abstirbt. Der Patient soll so schnell wie möglich ins Herzkatheterlabor. Dort kann versucht werden, dass verschlossene Gefäß wiederzueröffnen, damit der Herzmuskel wieder versorgt werden kann. Geht Herzmuskelgewebe zugrunde, so werden intrazelluläre Enzyme (z. B. Kreatinkinase CK und CK-MB, AST [GOT], LDH) und Proteine (Troponin I und T, Myoglobin) freigesetzt. Diese lassen sich im Serum nachweisen und sollten vor der Therapie mit dem Herzkatheter noch bestimmt werden.

Enzyme im Serum lassen sich durch ihre katalytische Aktivität (Substratumsatz/Zeit) nachweisen. Mit dem optisch-enzymatischen Test kann diese Aktivität bestimmt werden.

71.1 **Erklären Sie, wie der optisch-enzymtische Test mit NADH+H$^+$ abläuft!**

71.2 **In welchen Einheiten wird die katalytische Aktivität von Enzymen angegeben?**

71.3 **Was sind Koenzyme? Nennen Sie Beispiele!**

71.4 **Nennen Sie die verschiedenen Enzymklassen! Welche Reaktionen katalysieren sie jeweils? Nennen Sie Unterklassen und Beispiele!**

Enzyme katalysieren Reaktionen im Stoffwechsel. Verschiedene Stoffwechselwege müssen in unterschiedlichen Situationen aktiviert oder deaktiviert werden.

71.5 **Nennen Sie Möglichkeiten der Regulation von Enzymen!**

➜ Antworten und Kommentar Seite 273

72 42-jährige Patientin mit erhöhtem Blutglukosespiegel bei Glukagonom

Zu Ihnen in die Hausarztpraxis kommt eine 47-jährige Patientin zu einem Gesundheits-Check. Sie nehmen u. a. Blut ab und lassen dieses im Labor untersuchen. Auffällig ist ein erhöhter Blutglukosespiegel. Sie denken zunächst an einen beginnenden Diabetes mellitus. Gleichzeitig machen Sie aber Hauterscheinungen stutzig, die Sie nie zuvor bei der Patientin gesehen hatten: An den Beinen und in der Leistenregion hat die Patientin einen wandernden, teils nekrotisierenden (abgestorbenes Gewebe enthaltenden) Hautausschlag. Sie überweisen die Patientin zu einem Facharzt für Innere Medizin. Dieser stellt die seltene Diagnose Glukagonom.

Bei einem Glukagonom handelt es sich um einen Tumor, der vermehrt Glukagon produziert.

72.1 **Beschreiben Sie die Struktur des Glukagons! Wo wird es gebildet?**

72.2 **Nennen Sie die wichtigsten Wirkungen des Glukagons!**

Glukagon bewirkt eine Erhöhung des cAMP-Spiegels in seiner Zielzelle.

72.3 **Beschreiben Sie den Ablauf von der Hormonbindung bis zur Zellantwort!**

Andere Hormone stimulieren die Zelle über den IP_3/DAG-Weg.

72.4 **Erläutern Sie diesen von der Hormonbindung bis zur Zellantwort!**

➜ Antworten und Kommentar Seite 276

73 Mann mit erhöhten Harnsäurewerten

Am Sonntagabend kommen Ihre Eltern zu Besuch. Sie haben ein schönes Abendessen vorbereitet, da sagt Ihr Vater zu Ihnen: „Ach, ist das schade, das darf ich alles nur noch in Maßen essen und trinken. Ich war vorgestern bei Dr. Müller, und der hat erhöhte Harnsäurewerte bei mir festgestellt."

73.1 **Wobei entsteht im menschlichen Körper Harnsäure?**

73.2 **Welche Nahrungsmittel sollte Ihr Vater nur noch in Maßen zu sich nehmen?**

Nach 5 Wochen ruft Ihr Vater Sie an. Er sei beim Arzt gewesen, und die ganze Diät hätte nichts gebracht. Der Harnsäurewert sei immer noch viel zu hoch. Nun müsse er ein Medikament, und zwar Allopurinol, nehmen, um den Harnsäurespiegel zu senken. Der Doktor befürchte, dass sich sonst die Krankheit Gicht manifestieren kann. Nach dem Telefonat mit Ihrem Vater schauen Sie in einem Buch nach und lesen, dass Allopurinol die Xanthinoxidase im Purinnukleotidabbau hemmt.

73.3 **Erläutern Sie, wie die Purinnukleotide abgebaut werden!**

73.4 **Welche Stoffwechselprodukte fallen bei Einsatz von Allopurinol verstärkt an?**

Beim Abbau der Pyrimidinnukleotide steigt im Gegensatz zum Abbau der Purinnukleotide die Harnsäurekonzentration im Serum nicht an.

73.5 **Warum ist dies so? Wie erfolgt der Abbau der Pyrimidinnukleotide?**

➜ Antworten und Kommentar Seite 279

74 Behandlung einer bakteriellen Infektion mit Penicillin

Bei der Visite auf der internistischen Station Ihres Krankenhauses sehen Sie eine 65-jährige Patientin, die in der letzten Nacht plötzlich hohes Fieber entwickelt hat. Trotz fiebersenkender Maßnahmen geht es ihr schlecht. Sie untersuchen die Patientin und sehen am linken Unterschenkel eine scharf begrenzte flammende Rötung, die auf Druck und Bewegung schmerzhaft ist. Zusätzlich stellen Sie zwischen den Zehen Hautveränderungen wie bei einem Fußpilz fest. Die Patientin erwähnt, dass sie das Bein wegen der Schmerzen lieber ruhighalte. Sie bestärken die Patientin darin, das Bein zu schonen und hochzulagern. Als Therapie ordnen Sie das Antibiotikum Penicillin an. Dem Medizinstudenten, der zur Zeit eine Famulatur auf Ihrer Station ableistet, erklären Sie, dass die Patientin ein Erysipel (Wundrose) hat. Hierbei handle es sich um eine bakterielle Infektion der Lymphspalten der oberflächlichen Hautschichten durch Streptokokken. Sie vermuten, dass der Fußpilz die Eintrittspforte für die Bakterien geschaffen hat.



Erysipel des Unterschenkels

74.1 Wie ist die Zellwand von Bakterien aufgebaut?

74.2 Welcher Unterschied besteht zwischen grampositiven und gramnegativen Bakterien?

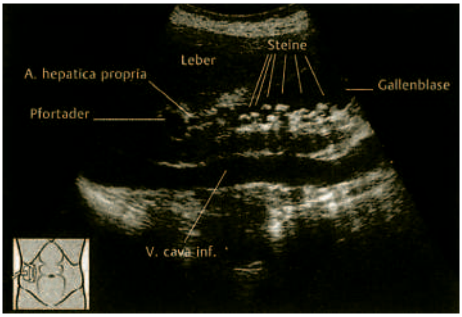
74.3 Wie schützt Lysozym in der Tränenflüssigkeit vor Bakterien?

!!! 74.4 Durch welchen Mechanismus tötet Penicillin wachsende Keime ab?

➜ Antworten und Kommentar Seite 281

75 65-jährige Patientin mit Gallensteinen aus Cholesterin

In Ihre Allgemeinarztpraxis kommt eine 65-jährige Patientin, die über gelegentliches Druckgefühl im rechten Oberbauch klagt. Auch habe sie oft so ein Völlegefühl und vertrage fette und gebratene Speisen nicht mehr so gut. Gerade jetzt in der Weihnachtszeit sei dies doch ziemlich bedauerlich, da sie doch gern Gänsebraten esse. Aufgrund dieser Anamnese vermuten Sie, dass die Patientin unter Gallensteinen leidet. Sie führen daher eine Ultraschalluntersuchung des Oberbauchs durch und können Gallensteine in der Gallenblase feststellen (s. Abb.). Sie erläutern der Patientin den Befund und empfehlen ihr eine chirurgische Entfernung der Gallenblase und damit auch der Gallensteine, da Gallensteine auch Komplikationen verursachen können. Davon möchte die Patientin jedoch nichts wissen: „Ich leg' mich doch wegen der paar Steine nicht unter's Messer. Das bisschen Bauchziepen halte ich schon aus."



Ultraschalluntersuchung: Gallensteine in der Gallenblase

Gallensteine bestehen meist aus Cholesterin (sog. Cholesterinsteine), so auch bei dieser Patientin.

75.1 **Zeichnen Sie das Cholesterin-Molekül, und nummerieren Sie die C-Atome in der richtigen Reihenfolge!**

75.2 **Nennen Sie biologische Funktionen von Cholesterin!**

Da die Patientin chirurgische Maßnahmen ablehnt, beginnen Sie bei ihr mit einer medikamentösen Therapie. Als Medikament steht Ihnen z. B. ein Hemmstoff des Schlüsselenzyms der Cholesterin-Biosynthese zur Verfügung.

75.3 **Nennen Sie das Schlüsselenzym der Cholesterin-Biosynthese, und beschreiben Sie kurz die Cholesterin-Biosynthese, indem Sie wichtige Substrate und deren Anzahl an C-Atomen nennen!**

75.4 **Nennen Sie Abbauprodukte des Cholesterins und deren biologische Funktion!**

75.5 **Beschreiben Sie den enterohepatischen Kreislauf der Abbauprodukte des Cholesterins!**

➜ Antworten und Kommentar Seite 284

76 Patient mit Einnahme von Beruhigungsmitteln wegen Schlafstörungen

In Ihre Hausarztpraxis kommt ein 75-jähriger Patient. Sie wissen, dass seine Frau 4 Wochen zuvor verstorben ist. Der Patient erzählt Ihnen, dass er seitdem nicht mehr richtig schlafen könne. Oft könne er nicht einschlafen, häufig wird er aber auch zu früh wach, ist traurig und grübele dann. Er habe sich schon ein pflanzliches Schlafmittel aus der Apotheke geholt. Es habe aber keine Wirkung gezeigt. Nun bittet er Sie, ihm mit einem „richtigen" Schlafmittel zu helfen. Bei der körperlichen Untersuchung können Sie keine pathologischen Befunde erheben. Sie besprechen mit dem Patienten seine neue Lebenssituation und erläutern ihm, wie Schlafen funktioniert. Damit er in den nächsten Tagen etwas besser schlafen könne, verschreiben Sie ihm als Schlafmittel Diazepam (Valium), ein Medikament aus der Gruppe der Benzodiazepine. Benzodiazepine wirken u. a. angstlösend, beruhigend und hypnotisch. Sie hoffen, dass er dadurch etwas entlastet wird.

Benzodiazepine binden an eine Benzodiazepinbindungsstelle am $GABA_A$-Rezeptor. Der Rezeptor wird dadurch so verändert, dass die Affinität zum Neurotransmitter GABA steigt und dadurch die Wirkungen von GABA verstärkt werden.

76.1 **Wie entsteht der Neurotransmitter GABA? Zeichnen Sie hierzu die Reaktionsgleichung mit Strukturformeln auf!**

76.2 **Erläutern Sie den Wirkungsmechanismus von GABA am $GABA_A$-Rezeptor!**

Neben GABA gibt es eine Reihe weiterer Neurotransmitter.

76.3 **Nennen Sie weitere Neurotransmitter, und füllen Sie hierzu folgende Tabelle aus!**

Neurotransmitter	Biosynthese	Wirkung	Inaktivierung

Typisch für die Reizübertragung im Nervensystem ist, dass mehrere Neurone hintereinandergeschaltet sind. Die Reizübertragung von einem Neuron auf ein anderes erfolgt durch Neurotransmitter im Bereich chemischer Synapsen.

76.4 **Beschreiben Sie den Aufbau einer chemischen Synapse!**

76.5 **Beschreiben Sie die Erregungsweiterleitung durch Neurotransmitter!**

➜ Antworten und Kommentar Seite 286

77 4-Jährige mit Hämolyse bei Membrandefekt der Erythrozyten

In der Kinderklinik nehmen Sie ein 4-jähriges Mädchen wegen einer mikrozytären normochromen Anämie (MCV ↓ und MCH normal) sowie wegen erhöhter Bilirubin- und Retikulozytenwerte auf. Die Milz ist vergrößert. Die Hautfarbe des Kindes ist leicht gelblich (Ikterus). Der Hausarzt vermutet einen gesteigerten Erythrozytenabbau (Hämolyse), der zu Anämie und erhöhten Bilirubinwerten geführt hat. Er bittet nun, die Ursache der Hämolyse zu finden. Sie erfahren außerdem, dass auch der Vater im Kindesalter wegen einer „Bluterkrankung" am Bauch operiert wurde. Damals wurde die Milz entfernt. Sie denken bei dieser Anamnese und diesen Befunden an die Sphärozytose, eine autosomal-dominant erbliche Erkrankung der Erythrozyten.

Bei der Sphärozytose ist der Aufbau der Erythrozytenmembranen nicht intakt. Dadurch können die Membranen ihre Funktionen nicht richtig erfüllen.

77.1 Beschreiben Sie Aufbau und Funktion der Plasmamembran!

Bei der Sphärozytose werden bestimmte Proteine der Plasmamembran nicht richtig gebildet.

77.2 Wie sind Proteine mit der Plasmamembran verbunden?

77.3 Welche Funktionen können Plasmamembranproteine ausüben? Nennen Sie jeweils Beispiele!

77.4 Wo werden Membranen synthetisiert, und wie gelangen sie in die Plasmamembran?

➜ Antworten und Kommentar Seite 289

78 Junger Mann mit Heuschnupfen

Sie beneiden Ihren WG-Mitbewohner nicht. Jedes Frühjahr, wenn die ersten Gräser und Bäume blühen, beginnt seine Nase zu laufen. Er muss häufig niesen, seine Augen brennen und tränen. Er leidet unter Heuschnupfen (allergischer Rhinitis). Auf Nachfrage zeigt er Ihnen seinen Allergiepass. Auszüge aus seinem Allergietest lesen sich folgendermaßen:

Gräser/Getreide	
Gräser	+
Hafer	+
Kräuter	
Beifuß	+
Wegerich	+
Bäume I (Frühblüher)	
Hasel	+++
Bäume II (Mittelblüher)	
Birke	+++

Die Allergie gehört zu den Überempfindlichkeitsreaktionen.

78.1 **Nennen Sie die verschiedenen Typen der Überempfindlichkeitsreaktionen und jeweils ein Beispiel! Um welchen Typ handelt es sich bei der allergischen Rhinitis?**

Eosinophile Granulozyten und Mastzellen spielen eine Rolle bei der allergischen Rhinitis.

78.2 **Was wissen Sie über eosinophile Granulozyten und Mastzellen?**

!!! **78.3** **Erläutern Sie, wie es zu den Symptomen bei einer Allergie kommt!**

→ Antworten und Kommentar Seite 292

79 57-jährige Patientin mit Hyperkortisolismus bei Cushing-Syndrom

Während eines Wochenendbesuches bei Ihren Eltern berichtet Ihre Mutter von der 57-jährigen Nachbarin. Sie sei beim Fensterputzen gestolpert und habe sich durch einen Aufprall auf der Fensterbank den Unterarm gebrochen. Dabei sei der Aufprall gar nicht stark gewesen. In der Klinik hätten die Ärzte durch eine Blutuntersuchung festgestellt, dass sie an der Cushing-Krankheit leide. Nachdem Sie Ihre Mutter darauf hingewiesen haben, dass man das „u“ in Cushing tatsächlich wie ein „u“ und nicht wie ein „a“ ausspricht, fragen Sie, ob ihr denn auch andere Veränderungen an der Nachbarin aufgefallen seien. Das bejaht die Mutter und fügt hinzu, dass ihr rotes Gesicht immer runder geworden sei. In der Nachbarschaft habe man geglaubt, dass sie zuviel Alkohol trinke. In einem vertraulichen Gespräch hatte die Nachbarin der Mutter erzählt, dass sie sich in ihrem Körper nicht mehr wohl fühle, da ihr Bauch immer dicker werde und sie rote Streifen am Oberkörper habe.

Beim Cushing-Syndrom liegt ein Kortisolüberschuss vor.

79.1 Erläutern Sie den Regelkreis der Kortisolfreisetzung!

79.2 In welchen Schritten wird Kortisol synthetisiert?

79.3 Welche Wirkungen entfaltet Kortisol auf Stoffwechsel und Immunsystem?

→ Antworten und Kommentar Seite 295

80 63-Jähriger mit veränderter Zusammensetzung der Plasmaproteine

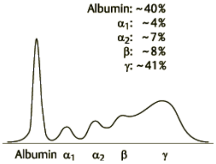
Sie verbringen Ihr erstes PJ-Tertial auf einer Station für Innere Medizin. Heute nehmen Sie einen 63-jährigen Patienten auf, der schon eine dicke Krankenakte hat. Der Patient trinkt seit 20 Jahren täglich eine Flasche Schnaps und etliche Biere. Mehrere Entwöhnungsbehandlungen waren erfolglos. Durch den chronischen Alkoholkonsum wurde die Leber so stark geschädigt, dass sich eine Leberzirrhose entwickelt hat. Bei einer Leberzirrhose wird das Lebergewebe so stark verändert und bindegewebig umgebaut, dass die Leber ihre Stoffwechselleistungen nicht mehr erfüllen kann. Nun hatte sich der Patient vorgestellt, weil sich erneut etliche Liter Aszites (freie Flüssigkeit in der Bauchhöhle, sog. Bauchwassersucht) angesammelt und zu einer deutlichen Vorwölbung des Abdomens geführt hatten. Ursache für den Aszites ist u. a. die durch die Leberzirrhose eingeschränkte Synthese von Plasmaproteinen. Der Aszites soll nun entfernt werden.

80.1 Füllen Sie diese Tabelle zu den 5 Fraktionen der Plasmaproteine aus!

Fraktion	%-Anteil	Beispiele	Funktion

Um sich ein Bild über die Zusammensetzung der Plasmaproteine zu machen, nehmen Sie bei dem Patienten Blut ab und lassen die Plasmaproteine mittels Papierelektrophorese auftrennen.

80.2 Erläutern Sie das Prinzip der Papierelektrophorese anhand der Proteinauftrennung!



Sie erhalten folgenden typischen Befund für Leberzirrhose (s. Abb.).

!!! 80.3 Warum kommt es zu einem Abfall aller Proteinfraktionen bis auf die der γ-Globuline?

!!! 80.4 Erläutern Sie die Entstehung des Aszites!

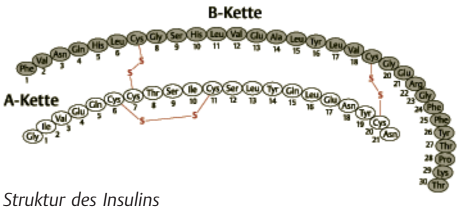
➜ Antworten und Kommentar Seite 298



Antworten und Kommentare

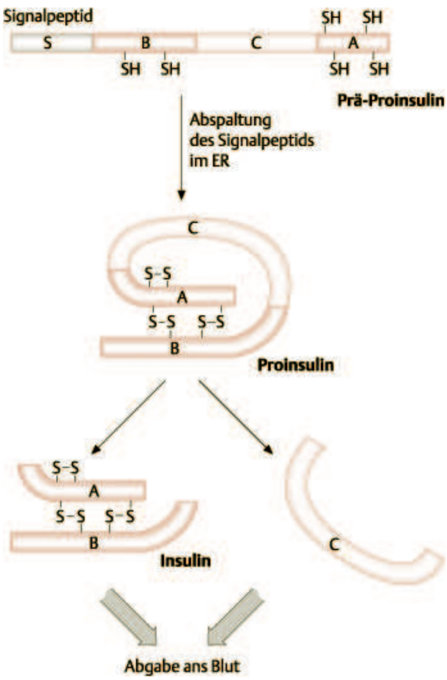
1.1 Beschreiben Sie Struktur, Synthese und Sekretionsmodus des Insulins!

- **Struktur:**
  - **Peptidhormon** aus **51 Aminosäuren**
  - Besteht aus einer **A-** und einer **B-Kette**, die über zwei Disulfidbrücken miteinander verbunden sind; innerhalb der A-Kette befindet sich eine weitere Disulfidbrücke



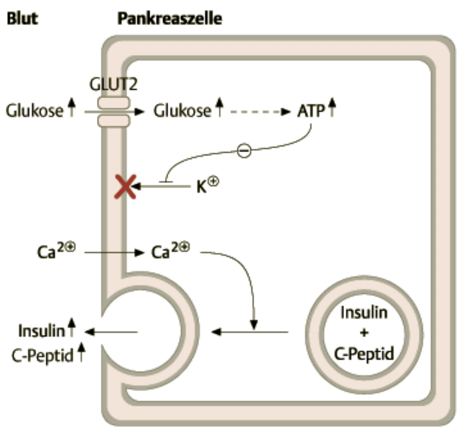
Struktur des Insulins

- **Synthese:**
  - Erfolgt über Vorläuferpeptide in den **β-Zellen** des Pankreas
  - **Präproinsulin** (einkettiges, unverzweigtes Polypeptid) gelangt über eine Signalsequenz in das endoplasmatische Retikulum (ER).



Synthese des Insulins (A = A-Kette, B = B-Kette, C = C-Peptid)

  - Durch Abspaltung der Signalsequenz und Bildung von 3 Disulfidbrücken entsteht **Proinsulin** (einkettiges, unverzweigtes Polypeptid, d. h. A- und B-Kette sind noch über ein C-Peptid [connecting peptide] miteinanderverbunden).
  - Proinsulin wird als **zinkhaltiges Hexamer** in den β-Granula des Pankreas gespeichert.
  - Bei Anstieg des Blutglukosespiegels schneiden Peptidasen das **C-Peptid** heraus, es entsteht Insulin.
- **Sekretionsmodus:**
  - Sekretionsreiz für die Insulinfreisetzung ist v. a. ein ansteigender Blutglukosespiegel nach Mahlzeiten.
  - Glukose gelangt über einen insulinunabhängigen **Glu**kose**t**ransporter (GLUT2) in die β-Zellen des Pankreas und wird dort in die Glykolyse eingespeist. Das Endprodukt Pyruvat wird durch die Pyruvatdehydrogenase-Reaktion in Acetyl-CoA umgewandelt und dieses im Zitratzyklus abgebaut. Die dabei reduzierten Koenzyme ($FADH_2$, $NADH+H^+$) werden in die Atmungskette eingespeist und zur Synthese von ATP verwendet.
  - Der **ATP-Anstieg** führt zum Schluss ATP-abhängiger K^+-Kanäle. Dadurch steigt die intrazelluläre K^+-Konzentration, und die Zelle wird depolarisiert. Infolgedessen öffnen sich spannungsabhängige Ca^{2+}-



Sekretionsmodus des Insulins

➜ Fall 1 Seite 1

Kanäle. Die Zunahme der intrazellulären Ca^{2+}-Konzentration führt schließlich zur Freisetzung des Insulins und des C-Peptids durch Exozytose.

1.2 Welche Stoffwechselprozesse in Leber, Muskulatur und Fettgewebe werden durch Insulin beeinflusst?

Insulin **senkt den Blutzuckerspiegel**. Es ist das **wichtigste anabole Hormon** des Menschen. Vereinfacht gilt für seine Stoffwechselwirkungen:

- Förderung der Glukoseaufnahme in Muskulatur und Fettgewebe über GLUT4. *Merke:* Insulin bewirkt **keine** erhöhte Glukoseaufnahme in die Leber (diese besitzt wie das Pankreas den insulin**un**abhängigen GLUT2)!
- Förderung des Aufbaus von Speicherstoffen (Glykogen, Fette, Proteine)
- Hemmung des Abbaus von Speicherstoffen (Glykogen, Fette)

1.3 Welche Enzyme werden dabei durch Insulin aktiviert oder gehemmt?

Einfluss von Insulin auf die Enzyme in Muskulatur, Fettgewebe und Leber

Muskulatur	Fettgewebe	Leber
Aktivierung der Glykolyse – Hexokinase ↑ – Phophofruktokinase ↑ – Pyruvatkinase ↑	Aktivierung der Glykolyse – Hexokinase ↑ – Phophofruktokinase ↑ – Pyruvatkinase ↑	Aktivierung der Glykolyse – Glukokinase ↑ – Phophofruktokinase ↑ – Pyruvatkinase ↑
Hemmung der Glukoneogenese – Pyruvatcarboxylase ↓ – PEP-Carboxykinase ↓ – Fruktose-1,6-Bisphosphatase ↓	Aktivierung der Fettsynthese – Acetyl-CoA-Carboxylase ↑ – Fettsäure-Synthetase ↑ – Lipoproteinlipase ↑	Hemmung der Glukoneogenese – Pyruvatcarboxylase ↓ – PEP-Carboxykinase ↓ – Fruktose-1,6-Bisphosphatase ↓
Steigerung der Glykogensynthese – Glykogensynthase ↑		Steigerung der Glykogensynthese – Glykogensynthetase ↑
Hemmung des Glykogenabbaus – Glykogenphosphorylase ↓		Hemmung des Glykogenabbaus – Glykogenphosphorylase ↓

1.4 Was versteht man unter HbA_{1c}? Warum wird es bestimmt?

- HbA_{1c} entsteht durch **nichtenzymatische Glykosylierung** des Hämoglobins HbA_1.
- Das Ausmaß der Glykosylierung wird durch die Blutglukosekonzentration bestimmt; bei Gesunden werden bis zu 6% des HbA_1 glykosyliert, bei Diabetikern kann der Wert bis auf das 2- bis 3-fache ansteigen.
- Da HbA_{1c} erst nach 1–2 Monaten abgebaut wird, kann man den Blutglukosespiegel der letzten 1–2 Monate beurteilen (sog. Blutzuckergedächtnis) → HbA_{1c} wird als Verlaufsparameter bei Patienten mit erhöhtem Blutglukosespiegel genutzt (Kontrolle der Blutglukoseeinstellung und der Compliance des Patienten).

!!! 1.5 Was sind gefürchtete Spätkomplikationen bei nicht oder unzureichend behandeltem Diabetes mellitus?

- **Diabetische Mikroangiopathie:** Verdickung der Basalmembranen von kleinen Blutgefäßen; führt neben Durchblutungsstörungen zu krankhaften Veränderungen von Nieren (diabetische **Nephropathie**), Nervenbahnen (diabetische **Neuropathie**) und Retina (diabetische **Retinopathie**)
- **Diabetische Makroangiopathie:** Arteriosklerose, die beim Diabetiker mindestens 10 Jahre eher auftritt als beim Nichtdiabetiker → Folgeerkrankungen der Arteriosklerose treten häufiger auf (z. B. Schlaganfall, Herzinfarkt)

➜ Fall 1 Seite 1

Struktur, Synthese und Sekretionsmodus des Insulins: s. Antwort zur Frage 1.1.

Steuerung der Insulinsekretion: Die Insulinsekretion wird in erster Linie durch das Substratangebot (**Glukose**) reguliert; daneben **stimulieren** Enterohormone (z. B. **gastrisches inhibitorische Peptid** [GIP], **Glucagon-like Peptide** [GLP1]) die Sekretion von Insulin. Die Katecholamine **Noradrenalin** und **Adrenalin** sowie **Somatostatin hemmen** die Insulinsekretion.

Wirkungen des Insulins: Insulin ist hydrophil und kann daher die Membran seiner Zielzellen nicht durchdringen. Insulinempfindliche Zellen besitzen aus diesem Grund **Tyrosinkinaserezeptoren**. Die Bindung des Insulins an diesen Rezeptor führt zur Aktivierung oder Hemmung intrazellulärer Reaktionen und zum vermehrten Einbau von Glukosetransportern in die Zellmembran (GLUT4).

Insulin ist das wichtigste **anabole** Hormon des Körpers. Es fördert die **Glukoseaufnahme in die Zellen des Muskel- und Fettgewebes**, den Glykogenaufbau sowie die Glykolyse und hemmt die Glukoneogenese sowie die Glykogenolyse. Weiterhin fördert es die Fettsäureaufnahme in die Zelle sowie die Lipogenese und hemmt die Lipolyse. Es stimuliert die Proteinbiosynthese, indem es die Aufnahme von Aminosäuren in die Zellen fördert. Einige dieser Wirkungen vermittelt Insulin über eine Senkung des cAMP-Spiegels in den Zielzellen. Das geschieht über die Aktivierung einer cAMP-abhängigen Phosphodiesterase, die cAMP in 5'-AMP spaltet.

Abbau des Insulins: Der Abbau von im Blut zirkulierendem Insulin geschieht rasch mit Hilfe von Enzymen, so dass die **Halbwertszeit** von Insulin nur etwa **7 bis 15 Minuten** beträgt.

Diabetes mellitus: Ein Insulinmangel oder eine mangelhafte Reaktion der Zielzellen auf das Insulinsignal (Endorganresistenz) führen zum Krankheitsbild des **Diabetes mellitus**. Der **Blutglukosespiegel** steigt nüchtern auf Werte **>110 mg/dl** (> **6,1 mmol/l**) kapillär. Unmittelbare Folgen des Insulinmangels und hohen Blutglukosespiegels sind:

- Glukosemangel der insulinabhängigen Zellen (z. B. Muskel- und Fettzellen)
- Proteolyse mit Muskelschwund (bedingt körperliche Leistungsschwäche)
- Verstärkter Fettabbau mit Entstehung von Acetyl-CoA und Umbau zu Ketonkörpern (Entstehung einer metabolischen Azidose möglich)
- Überschreiten der Rückresorptionsschwelle von Glukose in der Niere; es kommt zur Glukoseausscheidung mit dem Urin (Glukosurie)
- Glukose wirkt osmotisch, es kommt zu einer verstärkten Diurese (Polyurie)
- Durch die verstärkte Diurese kommt es zu Hypovolämie und verstärktem Durst (Polydipsie), der Patient trinkt vermehrt.

Sekundäre und Spätfolgen entwickeln sich nach Jahren diabetischer Stoffwechsellage: Mikro- und Makroangiopathie (s. Antwort zur Frage 1.5), Abwehrschwäche mit Neigung zu bakteriellen Haut- und Harnwegsinfektionen sowie Hypertriglyzeridämie mit Fettleber. Der Patient im Fallbeispiel zeigt die typischen Symptome eines Insulinmangels bzw. erhöhten Blutglukosespiegels: Hypovolämie (trockener Mund), Polyurie, Polydipsie, Leistungsschwäche und Neigung zu wiederholten Infektionen. Eine Messung des Blutglukosespiegels von über 200 mg/dl (>11,1 mmol/l) sowie Symptome des Diabetes mellitus gelten als beweisend für die Diagnose. Als Blutzuckergedächtnis dient dem Arzt das glykosylierte Hämoglobin HbA_{1C} (s. Antwort zur Frage 1.4).

In der Bundesrepublik Deutschland leiden etwa 4 % der Bevölkerung an Diabetes mellitus. Es handelt sich damit um eine der häufigsten Erkrankungen. Nach der Ursache unterscheidet man zwei Typen des Diabetes mellitus: Typ I und Typ II. Der **Diabetes mellitus Typ I** tritt meist bis zum 20. Lebensjahr auf (sog. juveniler Diabetes mellitus) und beruht auf einer autoimmunvermittelten Zerstörung der β-Zellen. Insulin wird folglich nicht mehr gebildet; es liegt ein **absoluter Insulinmangel** vor. Die Patienten sind daher insulinpflichtig (Insulin-dependent Diabetes mellitus [IDDM]). Die meisten Diabetiker leiden jedoch am **Diabetes mellitus Typ II**, der häufig in späteren Lebensjahren

➜ Fall 1 Seite 1

auftritt (sog. Altersdiabetes). Hier ist die Konzentration von Insulin im Blut meist normal oder sogar leicht erhöht. Die Zellen dieser Patienten sind Insulin gegenüber aber oft resistent und reagieren daher nicht adäquat auf Insulin (Endorganresistenz). Man spricht daher auch von **relativem Insulinmangel**. Der Diabetes mellitus Typ II ist primär nicht insulinabhängig und wird daher auch als Non-insulin-dependent Diabetes mellitus (NIDDM) bezeichnet.

ZUSATZTHEMEN FÜR LERNGRUPPEN

Diagnostik und Therapie des Diabetes mellitus

Transduktion des Insulinsignals

Tyrosinkinaserezeptor

Glukagon – Gegenspieler des Insulins

2 Vitamin D

2.1 Wie wird Vitamin D vom menschlichen Körper synthetisiert und in die aktive Form überführt?

- Siehe auch Abb. S. 86
- Umwandlung von Cholesterin in **7-Dehydrocholesterin** (Provitamin D_3) in der **Leber**
- Umwandlung von 7-Dehydrocholesterin in **Cholekalziferol** (Vitamin D_3) unter UV-Einstrahlung in der **Haut**
- Cholekalziferol gelangt erneut in die **Leber** und wird an **Position 25 hydroxyliert**; es entsteht **25-Hydroxycholekalziferol**.
- 25-Hydroxycholekalziferol gelangt in die **Niere** und wird an **Position 1 hydroxyliert**; es entsteht die aktive Form **1,25-Dihydroxycholekalziferol** (Syn. **Kalzitriol**, Vitamin-D-Hormon).

2.2 Wie wird die Vitamin-D-Synthese reguliert?

Die letzte Hydroxylierung in der Niere wird durch die **1α-Hydroxylase** katalysiert:

- **Parathormon (PTH) steigert** die Aktivität der 1α-Hydroxylase.
- **Hohe Kalziumkonzentrationen hemmen** die Aktivität der 1α-Hydroxylase.

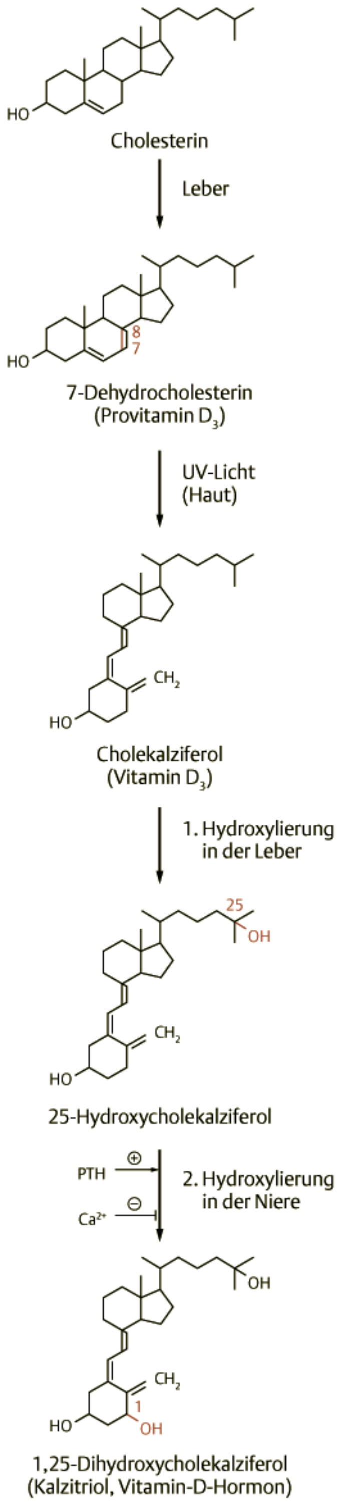
2.3 Welche Wirkungen hat Kalzitriol?

- **Darm:**
  - Synthese eines **Kalziumtransportsystems**, welches Kalzium aus dem Darm ins Blut gegen ein Konzentrationsgefälle transportiert → Ca^{2+}-Plasmaspiegel ↑
  - Stimulation der Phosphataufnahme
- **Niere:** Kalzium- und Phosphatrückresorption ↑
- **Knochen:** direkte Stimulierung der Osteoblasten → Mineralisation des Knochens

2.4 Warum haben Sie dies getan?

- Der Junge ist unterernährt → Mangelernährung ist eine Ursache für Vitamin-D-Mangel → daher ist eine zusätzliche Gabe in Form von Vitamin-D-Tabletten sinnvoll.
- Bei Lichtmangel kann 7-Dehydrocholesterin nicht ausreichend in Cholekalziferol umgewandelt werden. Letztendlich kann kein Vitamin D entstehen. Daher sollte der Junge mehr Licht bekommen.

➜ Fall 2 Seite 2



Synthese von Vitamin D und Umwandlung in die aktive Form Kalzitriol

➜ Fall 2 Seite 2

Kommentar

Vitamin D: Die beiden wichtigsten Vitamin-D-Verbindungen (Kalziferole) sind Vitamin D_2 (Ergokalziferol) und Vitamin D_3 (Cholekalziferol).

- **Vitamin D_2** entsteht unter UV-Einstrahlung in der Haut aus Ergosterol (Provitamin D_2), das nur von **Pflanzen** gebildet wird. Durch Hydroxylierungen an den Positionen 25 (Leber) und 1 (Niere) entsteht aus Vitamin D_2 die biologisch aktive Form 1,25-Dihydroxyergokalziferol (Syn. Vitamin-D_2-Hormon).
- **Vitamin D_3** entsteht unter UV-Einstrahlung in der Haut aus 7-Dehydrocholesterin (Provitamin D_3), das von **Menschen und Tieren** aus Cholesterin gebildet werden kann. Durch Hydroxylierungen an den Positionen 25 (Leber) und 1 (Niere) entsteht aus Vitamin D_3 die biologisch aktive Form 1,25-Dihydroxycholekalziferol (Syn. Kalzitriol, Vitamin-D_3-Hormon).

Vitamin D_2 wird somit aus Provitaminen pflanzlicher Nahrungsmittel gebildet. Vitamin D_3 findet sich in tierischen Nahrungsmitteln (Leber, Eier, Milch) und kann vom Menschen selbst aus Cholesterin synthetisiert werden (s. Antwort zur Frage 2.1).

Das für den Menschen quantitativ relevante Vitamin-D-Hormon ist das aus Cholekalziferol gebildete Kalzitriol (Vitamin-D_3-Hormon). Kalzitriol ist ein **Steroidhormon** und kann aufgrund seines lipophilen Charakters nur mit Hilfe eines Transportproteins (Vitamin-D-Bindungsprotein, VDBP) im Blut zu den Zielzellen transportiert werden. Dort durchdringt es die Zellmembran, bindet im Zellkern an Rezeptoren und induziert oder unterdrückt die Expression verschiedener Gene. Darüber werden verschiedene Wirkungen ausgelöst: Die Hauptwirkung von Kalzitriol ist die **Steigerung der Kalziumresorption aus dem Darm**. Zusätzlich fördert Kalzitriol die Kalzium- und Phosphatrückresorption in der Niere. Dadurch werden Kalzium und Phosphat für die **Mineralisation des Knochens** bereitgestellt, die in Form von Hydroxylapatit ($Ca_{10}[PO_4]_6[OH]_2$) in den Knochen eingebaut werden (s. Antwort zur Frage 2.3).

Regulation des Kalziumhaushalts durch Kalzitriol, Kalzitonin und Parathormon: s. Fall 28.

Vitamin-D-Mangel: Ursachen und Symptome eines Vitamin-D-Mangels unterscheiden sich zwischen Kindes- und Erwachsenenalter:

Bei **Kindern** kann es durch unzureichende Vitamin-D-Zufuhr und Lichtmangel zum Krankheitsbild **Rachitis** kommen. Durch das verminderte Kalzium- und Phosphatangebot kommt es u. a. zur gestörten Mineralisation des wachsenden Knochens. Folgen sind Skelettveränderungen wie Verkrümmungen der langen Röhrenknochen (z. B. O-Beine) und rachitischer Rosenkranz (s. Fallbeispiel). Außerdem sind die Kinder unruhig und entwickeln sich unzureichend.

Bei **Erwachsenen** ist häufig eine chronische Niereninsuffizienz Ursache eines Vitamin-D-Mangels. Hierbei ist die Fähigkeit der Niere, 25-Hydroxycholekalziferol in 1,25-Dihydroxycholekalziferol (Kalzitriol) umzuwandeln, eingeschränkt oder erloschen. Dies führt ebenfalls zur gestörten Mineralisation des Knochens, nach Abschluss des Skelettwachstums sind aber Spongiosa und Kompakta betroffen. Es entwickelt sich das Krankheitsbild **Osteomalazie** (Knochenerweichung) mit Knochenschmerzen und Muskelschwäche.

ZUSATZTHEMEN FÜR LERNGRUPPEN

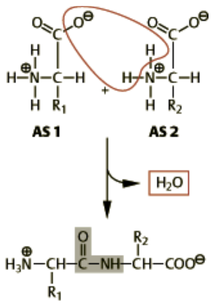
Regulation des Kalziumhaushalts durch Kalzitriol, Kalzitonin und Parathormon

Herkunft und Funktion von Parathormon und Kalzitonin

3 Peptide und Proteine

3.1 Was sind Peptide? Wie entstehen sie?

- Peptide bestehen aus 2–100 Aminosäuren, die durch **Peptidbindungen** miteinander verknüpft sind (2 Aminosäuren = Dipeptid, 3 Aminosäuren = Tripeptid, 4–9 Aminosäuren = Oligopeptid, 10–100 Aminosäuren Polypeptid).
- Die Peptidbindung entsteht durch Verknüpfung der **α-Aminogruppe einer Aminosäure** mit der **α-Carboxylgruppe der folgenden Aminosäure**. Dabei wird Wasser abgespalten. Die Peptidbindung ist eine **Carbonsäureamidbindung**.



Knüpfung einer Peptidbindung zwischen zwei Aminosäuren

3.2 Wann spricht man von Proteinen? Erläutern Sie die unterschiedlichen Konformationsebenen von Proteinen!

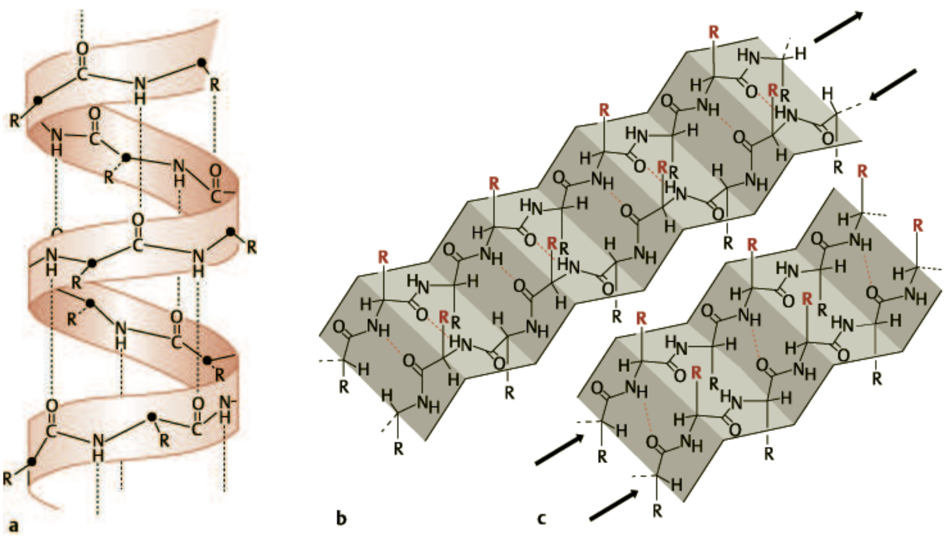
Proteine bestehen aus **mehr als 100 Aminosäuren**, die über Peptidbindungen miteinander verknüpft sind. Jedes Protein besitzt eine einzigartige dreidimensionale Struktur (= Konformation eines Proteins), die durch hierarchisch aufgebaute Konformationsebenen entsteht:

- **Primärstruktur:** Abfolge der Aminosäuren in der Kette
- **Sekundärstruktur:** lokale räumliche Anordnung der Hauptkette des Proteins. Diese Hauptkette der Aminosäuren mit der Sequenz ...–N–C_α–C–N–C_α–C–... ist bei allen Peptiden und Proteinen gleich. Zwischen den CO-Gruppen und den NH-Gruppen der Kette können sich spezifische Strukturen ausbilden, die Elemente der Sekundärstruktur sind. Stabilisiert werden die Sekundärstrukturen durch energetisch günstige Wasserstoffbrückenbindungen zwischen CO- und NH-Gruppen des Aminosäure-Rückgrats. Typische Elemente der Sekundärstruktur sind:
  - **α-Helix:** ist eine schraubenförmig rechtsgewundene (im Uhrzeigersinn) Aminosäurekette, bei der Wasserstoffbrückenbindungen zwischen dem Wasserstoffatom

→ Fall 3 Seite 3

einer NH-Gruppe und dem Sauerstoffatom einer 4 Aminosäuren entfernten CO-Gruppe ausgebildet werden. Die Seitenketten, die meist unregelmäßig angeordnet sind, werden dabei nach Außen geklappt.
  - **β-Faltblatt:** Im β-Faltblatt liegen die Peptidebenen fast wie auf einem gefalteten Stück Papier. Wasserstoffbrückenbindungen bilden sich zwischen der CO- und der NH- Gruppe von zwei benachbarten Strängen aus. Verlaufen die beiden benachbarten Stränge in der gleichen Richtung, so liegt ein paralleles, verlaufen sie in der entgegengesetzten Richtung, liegt ein antiparalleles β-Faltblatt vor.
  - **β-Schleife (β-Haarnadelbiegung):** In β-Schleifen sind 4 Aminosäurereste so angeordnet, dass sich die Kette in die Gegenrichtung umkehrt (Richtungsänderung um 180°). Die 1. und 4. Aminosäure der β-Schleife werden durch eine Wasserstoffbrücke stabilisiert.

- **Tertiärstruktur:** beschreibt die Lage aller Atome eines Proteins im Raum. Dazu gehören alle Sekundärstrukturen und auch die weniger geordneten (deswegen aber nicht ungeordneten) Bereiche eines Proteins. An der Ausbildung und Stabilisierung der Tertiärstruktur sind verschiedene Faktoren beteiligt:
  - **Disulfidbrücken:** entstehen durch kovalente Bindung der Sulfhydryl-Gruppen (SH-Gruppen) von zwei Cystein-Resten in einem Protein.
  - **Ionenbeziehung:** finden innerhalb eines Moleküls zwischen geladenen Gruppen statt. Gegensätzlich geladene Gruppen innerhalb des Proteins ziehen sich bei diesen stärksten nichtkovalenten Wechselwirkungen an.
  - **Dipol-Dipol-Wechselwirkungen:** finden sich zwischen polarisierten (teilgeladenen) Gruppen der Aminosäurereste, die permanente Dipole darstellen.
  - **Van-der-Waals-Kräfte:** Die Elektronenwolke um unpolare Atome fluktuiert und erzeugt dabei rasch wechselnde nichtpermanente Dipole. In benachbarten Atomen werden gegensinnige momentane Dipole induziert. Aus der Anziehung zwischen den gegensinnigen Ladungen resultiert eine schwache Wechselwirkung.
  - **Hydrophobe Wechselwirkungen:** Wassermoleküle sind Dipole und ziehen sich gegenseitig an. Aus diesem Wassergitterwerk werden hydrophobe Domänen in den Binnenraum des Proteins gedrängt. Dieser Vorgang läuft spontan ab, da er energetisch günstig ist.



Sekundärstruktur der Proteine: a – α-Helix, b – antiparalleles β-Faltblatt, c – paralleles β-Faltblatt (Die Wasserstoffbrückenbindungen sind jeweils gestrichelt eingezeichnet.)

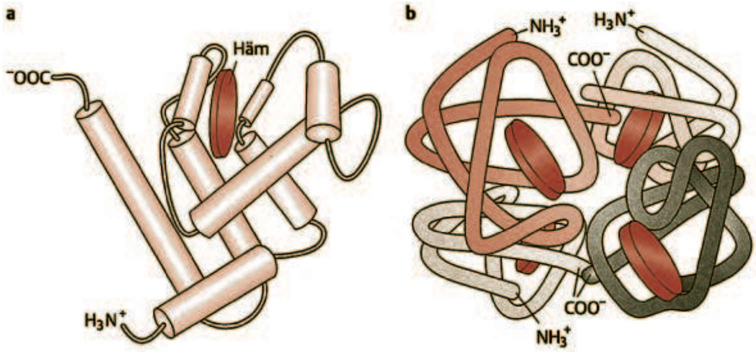
➜ Fall 3 Seite 3

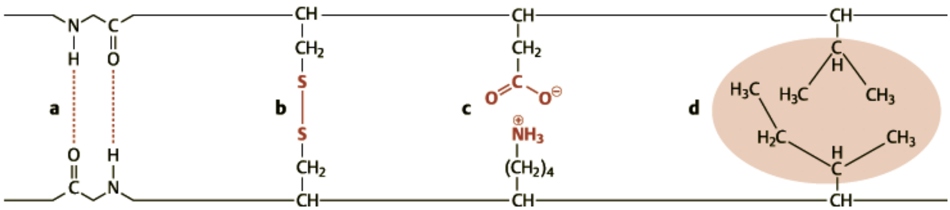
- **Quartärstruktur:** Viele Proteine bestehen aus mehreren Untereinheiten. Die räumliche Anordnung dieser Untereinheiten nennt man Quartärstruktur des Proteins. Die Quartärstruktur verleiht größeren Proteinen besondere Eigenschaften.

3.3 Welche Funktionen haben Peptide und Proteine im menschlichen Körper?

- **Enzyme**
- **Strukturproteine** (z. B. Kollagen)
- **Peptid- und Proteohormone** (z. B. Insulin)
- **Rezeptorproteine**
- **Transportproteine** (z. B. Hämoglobin, integrale Membranproteine, Ionenkanalproteine)
- **Immunglobuline** (z. B. IgG)
- Proteine, die der **Bewegung** dienen (z. B. Muskelproteine Aktin und Myosin)
- Faktoren der **Blutgerinnung**

Tertiärstruktur (a) und Quartärstruktur (b) eines Proteins





Bindungstypen in Proteinen: a – Wasserstoffbrücken, b– Disulfidbrücke, c – Ionenbeziehung (hier zwischen Aspartat und Lysin), d – hydrophobe Wechselwirkung (hier zwischen Valin und Isoleucin)

Kommentar

Peptidbindung: Peptide und Proteine bestehen aus unverzweigt verketteten Aminosäuren. Die einzelnen Aminosäuren sind durch **Peptidbindungen** miteinander verknüpft (s. Antwort zur Frage 3.1). Peptidbindungen sind mesomeriestabilisiert. Das bedeutet, dass die π-Elektronen über alle Atome delokalisiert sind. Dadurch ist die Peptidbindung nicht frei drehbar und bekommt einen partiellen Doppelbindungscharakter. Alle an der Peptidbindung beteiligten Atome liegen in einer Ebene.

Peptide und Proteine: Sie entstehen aus Aminosäuren, die über Peptidbindungen miteinander verknüpft sind (s. Antworten zu Fragen 3.1 und 3.2). Die Seite, die eine freie Aminogruppe trägt, wird als **N-terminales Ende** bezeichnet und steht bei einer Strukturdarstellung üblicherweise links. Die Seite, die eine freie Carboxylgruppe trägt, wird als **C-terminales Ende** bezeichnet und steht bei einer Strukturdarstellung üblicherweise rechts.

Prionenerkrankungen: Prionproteine kommen physiologischerweise im menschlichen und tierischen Körper vor. Durch genetische oder infektiöse Einflüsse, aber auch sporadisch können Prionproteine in ihrer Struktur derart verändert werden, dass sie schwere Erkrankungen wie die Creutzfeldt-Jakob-Erkrankung (CJD)

→ Fall 3 Seite 3

beim Menschen oder bovine spongioforme Enzephalopathie (BSE) bei Rindern auslösen können. Die derartig veränderten Prionproteine bezeichnet man als Prione (**pro**teinaceus **i**nfectious **on**ly, poteinartige infektiöse Partikel). Sie sind **abnorm gefaltet**, d. h. sie enthalten **mehr** β**-Faltblattstrukturen** als die Prionproteine. Die abnorm gefalteten Prione lagern sich in Nervenzellen zusammen und stören dadurch die normale Nervenzellfunktion. Außerdem werden verschiedene biochemische Prozesse in Gang gesetzt, die letztendlich zu einer **Degeneration des Gehirns** führen. Bei fortschreitender Degeneration wird das Gehirn **schwammartig** (spongiform) verändert.

Die Erkrankung beginnt schleichend mit uncharakteristischen Beschwerden wie **Schlafstörungen**. Im weiteren Verlauf kommt es zu **Persönlichkeitsveränderungen** und **Bewegungsstörungen** (s. Fallbeispiel). Nach einigen Monaten bis zu zwei Jahren tritt der Tod ein. Eine Therapie gibt es bislang nicht.

ZUSATZTHEMEN FÜR LERNGRUPPEN

Sonderstellung des Prolins in der Anordnung der Aminosäurekette

Tripelhelix im Kollagen

Supersekundärstrukturen und Domänen

Trennungs- und Nachweismethoden von Proteinen

4 T-Lymphozyten (T-Zellen)

4.1 Geben Sie einen groben Überblick über die Komponenten des Immunsystems! Unterscheiden Sie hierbei zwischen spezifischer und unspezifischer Immunabwehr!

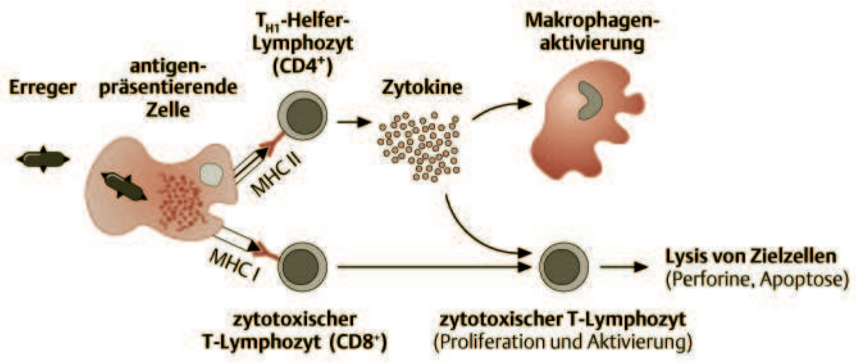
Der Mensch muss sich ständig vor Bakterien, Viren, Parasiten, Pilzen und entarteten körpereigenen Zellen schützen. Hierzu besitzt der Körper ein Immunsystem, welches sich aufteilt in:

- **Unspezifische Immunabwehr:** ist angeboren; verhindert das Eindringen von Krankheitserregern und/oder macht diese unschädlich durch allgemeine Schutzmechanismen, z. B.
  - Zelluläre Faktoren (z. B. natürliche Killerzellen, Granulozyten, Monozyten/Makrophagen)
  - Humorale (lösliche) Faktoren (z. B. Komplementfaktoren, Lysozym)
  - Biologische, chemische und physikalische Faktoren (z. B. Oberflächenbarriere der intakten Haut, Nies- und Hustenreflex, Schleimproduktion und -abtransport durch Zilienbewegung im Respirationstrakt, niedriger pH-Wert im Magen)
- **Spezifische Immunabwehr:** muss erworben werden; gezielte Abwehr von Krankheitserregern
  - Zelluläre Faktoren (T-Lymphozyten)
  - Humorale Faktoren (Antikörper, die von aktivierten B-Lymphozyten [Plasmazellen] gebildet werden)

4.2 Wie werden T-Lymphozyten eingeteilt, und welche Funktionen haben die verschiedenen T-Lymphozyten-Populationen?

- **T-Helfer-Lymphozyten ($CD4^+$-T-Lymphozyten):** tragen auf ihrer Oberfläche CD4-Moleküle. Sie werden aktiviert, wenn sie auf eine **antigenpräsentierende Zelle** (z. B. Makrophagen, B-Lymphozyten) treffen, die das für sie spezifische Antigen zusammen mit **MHC II** präsentiert. Sie lassen sich unterteilen in:
  - **T_{H1}-Lymphozyt:** Freisetzung von Zytokinen, z. B. Interferon γ, Interleukin 2, TNFα/β → Aktivierung von Makrophagen und zytotoxischen T-Lymphozyten
  - **T_{H2}-Lymphozyten:** Freisetzung von Interleukin 4, Interleukin 5, Interleukin 10, Interleukin 13 → Aktivierung von B-Lymphozyten
- **Zytotoxische T-Lymphozyten ($CD8^+$-T-Lymphozyten):** tragen auf ihrer Oberfläche CD8-Moleküle. Sie erkennen fremde Antigene, die mit **MHC I** präsentiert werden und bilden zytotoxische Substanzen (z. B. Perforine,

→ Fall 4 Seite 4



Effektormechanismen von T-Helfer-Lymphozyten und zytotoxischen Lymphozyten

Granzyme [Serinproteasen]), durch die diese Zellen zerstört werden. Sie induzieren Apoptose.

4.3 Beschreiben Sie die Reifung der T-Lymphozyten!

- Vorläuferzellen aus Knochenmark und fetaler Leber wandern in den **Thymus** ein und reifen dort zuerst zu Prä-T-Lymphozyten und dann zu funktionstüchtigen T-Lymphozyten heran.
- Im Laufe der Reifung gehen ca. 97 % der Zellen durch **Apoptose** zugrunde. Grund hierfür ist, dass T-Lymphozyten im Thymus lernen müssen, zwischen Selbst und Fremd zu unterscheiden. Sie müssen hierzu 2 „Tests" bestehen:
  - **Positive Selektion:** nur Prä-T-Lymphozyten, die die körpereigenen MHC positiv erkennen, können sich weiterentwickeln, die anderen gehen durch Apoptose zugrunde
  - **Negative Selektion:** Prä-T-Lymphozyten, deren Rezeptoren MHC mit körpereigenen Strukturen („Selbst-Antigenen") erkennen, gehen durch Apoptose zugrunde; versagt dieser Selektionsmechanismus, so kann es zu Autoimmunerkrankungen kommen.

4.4 Was versteht man unter MHC?

MHC (Major Histocompatibility Complex, beim Menschen auch als HLA = Human Leucocyte Antigen bezeichnet) sind **Glykoproteine, die auf fast allen Zellen vorkommen**. Sie spielen eine zentrale Rolle in der **T-zellvermittelten Immunantwort**. Außerdem dienen sie der Identifizierung von intakten körpereigenen Zellen und der Identifizierung von körpereigenen Zellen, die ein fremdes Antigen auf ihrer Oberfläche tragen. Man unterscheidet:

- **MHC I:** kommen auf allen kernhaltigen Körperzellen und Thrombozyten vor; wichtig für die Vernichtung virusinfizierter Zellen durch zytotoxische T-Lymphozyten
- **MHC II:** finden sich auf einigen Zellen des Immunsystems (B-Lymphozyten, Makrophagen, dendritische Zellen); Voraussetzung für die Zusammenarbeit zwischen T-Helferzellen und B-Zellen

Kommentar

Immunsystem: s. Antwort zur Frage 4.1.
Zellen des Immunsystems sind:

- die weißen Blutkörperchen (**Leukozyten**), eine Zellgruppe, die sich aus Granulozyten, Lymphozyten, Monozyten und natürlichen Killerzellen zusammensetzt,
- und **gewebeständige Zellen des Monozyten-Makrophagen-Systems**.

Alle Zellen des Immunsystems leiten sich von pluripotenten hämatopoetischen Stammzellen im Knochenmark ab. Man unterscheidet dabei die beiden Hauptdifferenzierungswege:

- **Zellen der lymphatischen Reihe:** Hierzu gehören die Zellen der spezifischen Immunabwehr (Lymphozyten) und die natürlichen Killerzellen. Natürliche Killerzellen werden

➜ Fall 4 Seite 4

der unspezifischen Immunabwehr zugerechnet.
- **Zellen der myeolischen Reihe:** Hierzu gehören die Zellen der unspezifischen Immunabwehr (Granulozyten, Monozyten/Makrophagen).

Unspezifisches und spezifisches Abwehrsystem **ergänzen und regulieren sich gegenseitig**: Zellen der unspezifischen Abwehr präsentieren beispielsweise Antigene (körperfremde Eiweiße), damit diese von Zellen der spezifischen Abwehr erkannt und vernichtet werden. Umgekehrt werden von Zellen der spezifischen Abwehr Antigene erkannt und markiert, damit diese dann von Zellen der unspezifischen Abwehr phagozytiert und vernichtet werden können.

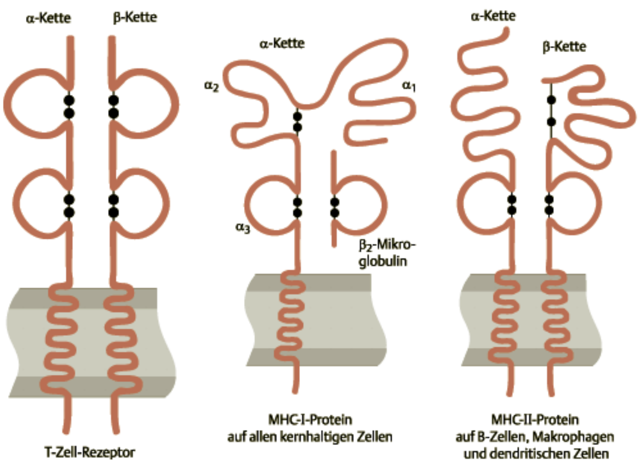
T-Lymphozyten: T-Lymphozyten sind für die **spezifische zelluläre Abwehr** verantwortlich und spielen eine wichtige Rolle bei der **Aktivierung von B-Lymphozyten** (s. Fall 32). Das „T" leitet sich von **Thymus** ab, da sich die T-Lymphozyten dort aus Vorläuferzellen entwickeln (s. Antwort zur Frage 4.3). Während der Reifung werden die T-Lymphozyten mit einem **T-Zell-Rezeptor (TZR)** ausgestattet. Hierbei handelt es sich um einen membranständigen Rezeptor, der meist aus einer α- und einer β-Kette aufgebaut ist. In seiner Struktur ähnelt er dem F_{ab}-Fragment von Antikörpern. Der **T-Zell-Rezeptor liegt immer in Verbindung mit dem Oberflächenmolekül CD3** vor. Weitere wichtige CD-Moleküle (CD = Cluster of Differentiation) auf T-Lymphozyten sind:
- CD4 auf T-Helfer-Lymphozyten ($CD4^+$-T-Lymphozyten)
- CD8 auf zytotoxischen T-Lymphozyten ($CD8^+$-T-Lymphozyten)
- CD34 auf Stammzellen.

Über den T-Zell-Rezeptor erkennen T-Lymphozyten Antigene, die ihnen über MHC präsentiert werden. Dabei erkennen T-Helfer-Lymphozyten Antigene, die von MHC II präsentiert werden. Zytotoxische T-Lymphozyten erkennen Antigene, die von MHC I präsentiert werden.

Major Histocompatibility Complex (MHC): s. Antwort zur Frage 4.4.

MHC I bestehen aus einer α-Kette mit drei extrazellulären Domänen und einem an die α-Kette assoziierten β_2-Mikroglobulin. Über MHC I können Zellen körpereigene Peptidfragmente mit einer Länge von 9–11 Aminosäuren präsentieren. Dadurch zeigen sie den zytotoxischen T-Lymphozyten, dass sie körpereigen sind und nicht zerstört werden dürfen. Auch virale Peptide werden über MHC I präsentiert. Nach Kontakt mit zytotoxischen T-Lymphozyten werden die von Viren infizierten Zellen durch freigesetzte Perforine und Granzyme oder Induktion der Apoptose abgetötet.

MHC II bestehen aus einer α- und einer β-Kette. Nach Beladung mit körperfremden intrazellulär fragmentierten Peptiden (10–30 Aminosäuren) werden sie in die Plasmamembran antigenpräsentierender Zellen integriert. Inter-



Struktur des T-Zell-Rezeptors und der MHC-I- und MHC-II-Proteine

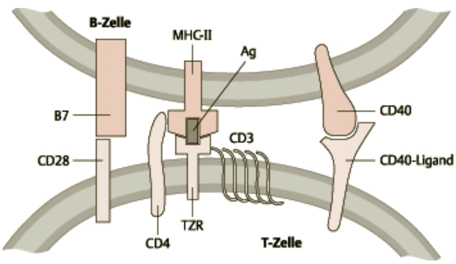
→ Fall 4 Seite 4

agiert dieser Komplex mit T-Helfer-Lymphozyten werden verschiedene Reaktionen ausgelöst (z. B. Produktion von Interleukinen, Aktivierung von B-Lymphozyten).

Aktivierung von T-Helfer-Lymphozyten: Voraussetzung für eine Aktivierung der T-Helfer-Lymphozyten ist die **Bindung eines antigenbeladenen MHC II an den T-Zell-Rezeptor**. Dieser Kontakt reicht aber noch nicht aus, um die T-Helfer-Lymphozyten zu aktivieren. Es sind **weitere Signale** notwendig, z. B.

- muss das CD28-Molekül des T-Helfer-Lymphozyten mit dem Oberflächenmolekül B7 des antigenpräsentierenden B-Lymphozyten
- und der CD40-Ligand des T-Helfer-Lymphozyten mit dem CD40-Molekül des antigenpräsentierenden B-Lymphozyten interagieren (s. Abb.).

Durch Aktivierung der T-Helfer-Lymphozyten werden verschiedene Signalkaskaden ausgelöst, die letztendlich zu einer gesteigerten Transkription von mehr als 70 Genen, die durch Translation in Proteine übersetzt werden, führt. Die aktivierten T-Helfer-Lymphozyten zeichnen sich daher durch die **verstärkte Produktion vieler Proteine** (**z. B. Interleukine**) aus. Eines dieser Interleukine, und zwar Interleukin 2, stimuliert T-Helfer-Lymphozyten selbst und verstärkt dadurch deren Wirkungen (z. B. Freisetzung von Zytokinen). Interleukin 4 bewirkt, dass B-Lymphozyten sich zu antikörperproduzierenden Plasmazellen und Gedächtniszellen differenzieren.



Aktivierung von T-Helfer-Lymphozyten durch Interaktion mit einem antigenpräsentierenden B-Lymphozyten (Ag = Antigen, TZR = T-Zell-Rezeptor)

AIDS: Die **erworbene Immunschwäche** AIDS (Acquired Immunodeficiency Syndrome) wird durch HI-Viren (HIV, Human Immunodeficiency Virus) verursacht. **HIV befällt Zellen, die CD4-Moleküle besitzen**. Dazu gehören neben den **T-Helfer-Lymphozyten** ($CD4^+$-T-Lymphozyten) auch **antigenpräsentierende Zellen wie Monozyten/Makrophagen und Mikrogliazellen**. Durch Zerstörung der T-Helfer-Lymphozyten werden nicht mehr genug Interleukine produziert, um die Immunabwehr ausreichend zu stimulieren. Daher funktionieren alle Prozesse, die auf die Stimulation durch T-Helfer-Lymphozyten angewiesen sind, nicht mehr richtig (z. B. auch die Antikörperbildung durch fehlende Aktivierung von B-Lymphozyten, s. oben). Folge sind **opportunistische Infektionen**. Hierbei handelt es sich um Infektionen mit Erregern, die bei intaktem Immunsystem unterdrückt werden können und nur bei Abwehrschwäche zu einer Erkrankung führen. Hierzu zählen Infektionen mit Erregern wie Pneumocystis carinii, Candida albicans und Zytomegalievirus. Außerdem treten spezifische Tumorerkrankungen (z. B. Kaposi-Syndrom, B-Zell-Lymphome) gehäuft auf.

ZUSATZTHEMEN FÜR LERNGRUPPEN

Genetische Grundlage der T-Zell-Rezeptor-Vielfalt

Unterschiedliche Zytokinmuster von T_{H1}- und T_{H2}-Zellen

CD-Nomenklatur

Genetische Grundlagen der MHC-Moleküle

Zytokine

➜ Fall 4 Seite 4

5.1 Wo befindet sich Eisen im menschlichen Körper?

- > 60 % im Hämoglobin
- Ca. 19 % als Speichereisen in Form von Ferritin und Hämosiderin
- Ca. 10 % als Nichthämenzym-Eisen
- 5–6 % im Myoglobin
- 0,2 % Transferrin
- 0,2 % in Cytochromen, Katalasen und Peroxidasen

5.2 In welcher Form wird Eisen im Darm aufgenommen? Wie kann die Eisenaufnahme im Darm gefördert werden, und welchen Zusatz sollten daher Eisenpräparate enthalten?

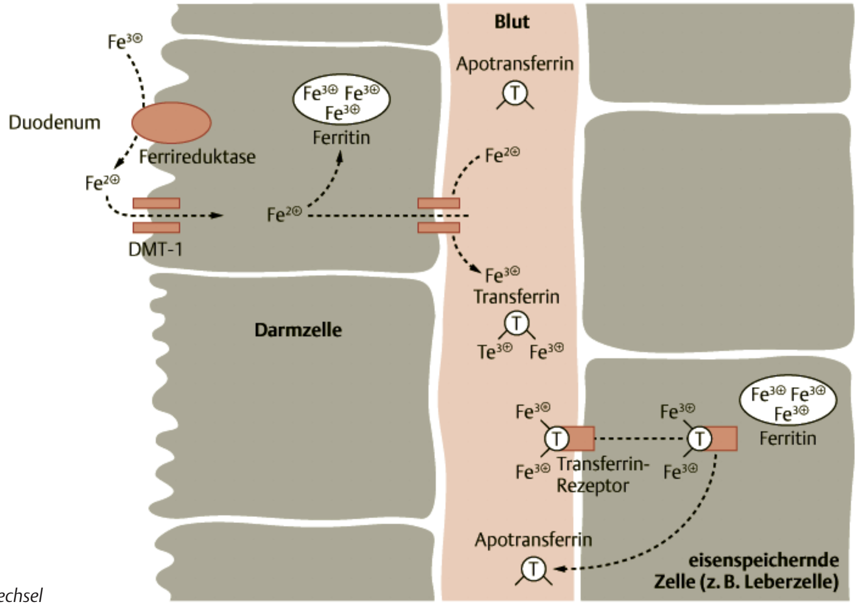
- Eisen kann nur in zweiwertiger Form (**Fe^{2+}**) von den Darmzellen aufgenommen werden.
- Daher fördern Reduktionsmittel wie **Vitamin C** oder SH-Gruppen von Proteinen die Eisenresorption.
- Vitamin C ist daher häufig Bestandteil von Eisenpräparaten.

5.3 Wie gelangt Eisen vom Darm ins Gewebe, und in welcher Form wird es dort gespeichert?

- In die Darmzellen aufgenommenes Fe^{2+} wird in Form von **Ferritin gespeichert** oder an das Blut abgegeben.
- Im **Blut** wird es in dreiwertiger Form (**Fe^{3+}**) an **Apotransferrin** gebunden. Es entsteht **Transferrin**, welches Eisen zu den Geweben (v. a. Knochenmark, Leber, Skelettmuskulatur) transportiert.
- Transferrin wird durch rezeptorvermittelte Endozytose von den Zellen aufgenommen (Transferrin und Rezeptor werden internalisiert).
- Intrazellulär löst sich das eisenbeladene Transferrin vom Rezeptor, der Rezeptor gelangt wieder in die Zellmembran. Eisen wird von Transferrin abgespalten und kann in Form von Ferritin gespeichert oder zu Biosynthesen verwendet werden. Das eisenfreie Transferrin (= Apotransferrin) wird wieder ins Plasma abgegeben.

!!! 5.4 Was ist Ferritin? Was bedeutet der erniedrigte Ferritin-Spiegel bei der Patientin?

- Eisen wird – sofern es nicht für Synthesen benötigt wird – v. a. in Form von Ferritin in den Geweben gespeichert (Ferritin = Speichereisen).
- Ferritin wird zu einem geringen Teil von den Geweben ans Blut abgegeben.
- Die Ferritin-Konzentration im Blut korreliert dabei mit der Menge an gespeichertem Eisen



Eisenstoffwechsel

➜ Fall 5 Seite 5

und gibt somit Informationen über die Menge des Eisenspeichers.

- Bei der Patientin ist der Ferritin-Spiegel im Blut erniedrigt, d. h. auch, dass das Speichereisen erniedrigt ist.

Kommentar

Eisenstoffwechsel des Körpers: Ein gesunder Erwachsener hat einen **Gesamteisenbestand von 3 bis 5 g**. Eisen ist ein wichtiges Spurenelement des Körpers, das zahlreiche Funktionen hat, z. B. als Bestandteil von Hämoglobin beim **Sauerstofftransport**, als Bestandteil von Enzymen bei **Redoxreaktionen** oder als Bestandteil der Cytochrome beim **Elektronentransport der Atmungskette**.

Eisenquellen sind v. a. **tierische Produkte** (Fleisch, Leber). Die Resorption erfolgt v. a. im oberen Dünndarm. Zu Aufnahme, Transport und Speicherung s. Antworten zu Fragen 5.2 und 5.3.

Anämie: Als Anämie bezeichnet man eine **Verminderung der Hämoglobinkonzentration (Hb), des Hämatokrits (Hkt) und/oder der Erythrozytenzahl unter die Norm**. Häufige Ursachen für Anämien sind:

- **Gestörte Erythrozytenbildung**, z. B. Eisenmangelanämie (s. unten), Vitamin-B_{12}- und Folsäuremangelanämie (s. Fall 21)
- **Gesteigerter Erythrozytenabbau** (hämolytische Anämie), z. B. werden fehlerhaft gebaute Erythrozyten schneller abgebaut
- **Erythrozytenverlust durch Blutung**.

Bei Anämie kann nicht mehr genug Sauerstoff im Blut transportiert werden, so dass die Organe nicht mehr ausreichend mit Sauerstoff versorgt werden. Hieraus resultieren die Symptome: Blässe von Haut und Schleimhäuten, Müdigkeit, Leistungsschwäche, Konzentrationsstörungen, Kopfschmerzen und Luftnot (Dyspnoe).

Eisenmangelanämie: Die häufigste Anämieform ist die Eisenmangelanämie. Hier steht nicht genügend Eisen für die Hämoglobinsynthese zur Verfügung. Ursachen können sein:

- **gesteigerte Eisenverluste durch chronische Blutungen** (z. B. starke/verlängerte Menstruationsblutungen wie im Fallbeispiel, gastrointestinale Blutungen)
- gesteigerter Eisenbedarf (z. B. Wachstum, Schwangerschaft, Stillzeit, Sportler)
- unzureichende Eisenzufuhr (v. a. bei Säuglingen, Kleinkindern und Vegetariern)
- unzureichende Eisenresorption (z. B. bei Störungen im oberen Dünndarm).

Bei Eisenmangelanämie treten die o.g. Symptome auf. Typische Laborbefunde sind: hypochrome mikrozytäre Anämie (MCH ↓, MCV ↓), erniedrigter Eisen-Spiegel, erniedrigter Ferritin-Spiegel (s. Antwort zur Frage 5.4). Nach der Diagnosestellung ist es wichtig, **nach der Ursache des Eisenmangels zu suchen**. Hierzu gehören gynäkologische Anamnese und Untersuchung bei der Frau, aber auch Magen- und Darmspiegelung, um Blutungsquellen im Gastrointestinaltrakt als wichtigste Ursache der Eisenmangelanämie zu identifizieren. Primär muss bei einer Eisenmangelanämie die Ursache beseitigt werden, dann sollte **Eisen in zweiwertiger Form substituiert** werden (s. Antwort zur Frage 5.2).

ZUSATZTHEMEN FÜR LERNGRUPPEN

Spurenelemente als Kofaktoren von Enzymen

Erythrozytenparameter (MCH, MCV, MCHC)

Vitamin-B_{12}- und Folsäuremangelanämie

Häm-Biosynthese

Hämochromatose und deren genetische Grundlage

→ Fall 5 Seite 5

6.1 Was versteht man unter PCR? Welchen Reaktionsansatz benötigen Sie für eine PCR? Wie läuft die PCR ab?

PCR: Vervielfältigung (Amplifizierung) eines DNA-Abschnitts in vitro

Reaktionsansatz für die PCR:

- **DNA** (sog. Template [engl. Vorlage])
- 2 **Primer**, um Anfang und Ende des zu vervielfältigenden DNA-Abschnitts zu markieren
- Hitzestabile DNA-abhängige **DNA-Polymerase** aus einem thermophilen Bakterium (z. B. Taq-Polymerase aus Thermus aquaticus). Eine solche Polymerase wird nicht zerstört, wenn man die DNA durch Erhitzen in Einzelstränge auftrennt (s. unten). Als Kofaktor benötigt die Taq-Polymerase Magnesium (daher Zugabe von $MgCl_2$ oder $MgSO_4$).
- **Desoxyribonukleotide** (dATP, dTTP, dGTP, dCTP), als Bausteine für den von der DNA-Polymerase zu synthetisierenden DNA-Strang
- Polymerase-Puffer, um für die DNA-Polymerase ein optimales Arbeitsmilieu zu schaffen

Reaktionsablauf:

1. Denaturieren: Durch Erhitzen der DNA auf 94–98°C werden die DNA-Doppelstränge in Einzelstränge aufgetrennt.

2. Annealing: Durch Absenken der Temperatur auf bis zu 45–65°C lagern sich die Primer spezifisch an die DNA-Einzelstränge an.

3. Extending: Bei 72°C hat die DNA-Polymerase ihr Temperaturoptimum. Sie synthetisiert – beginnend an den freien OH-Enden der Primer – komplementäre DNA-Stränge zu den vorliegenden Einzelsträngen.

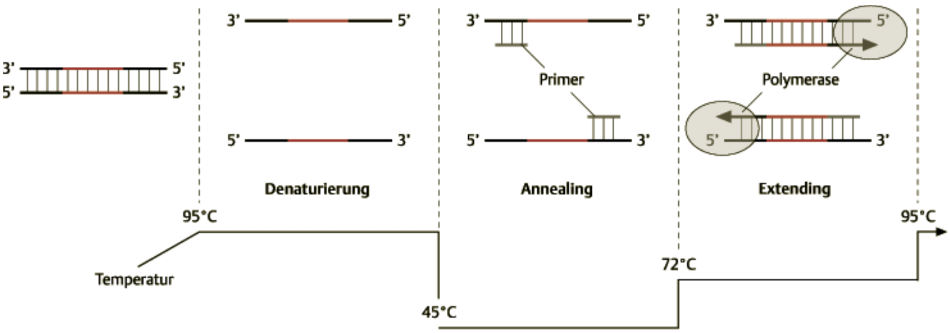
4. Anschließend werden die Schritte 1–3 20–40-mal wiederholt, bis mehrere Milliarden Kopien der gewünschten DNA erstellt wurden

6.2 Welche Bedeutung hat die reverse Transkriptase für die PCR?

- Bei der PCR werden DNA-abhängige Polymerasen verwendet, die DNA als Ausgangssubstanz benötigen (s. Antwort zur Frage 6.1). Hat man mRNA, muss diese zunächst in DNA umgeschrieben werden, um sie mittels DNA-abhängiger Polymerasen in der PCR zu vervielfältigen.
- Reverse Transkriptasen (RT, Syn. RNA-abhängige DNA-Polymerase) sind Enzyme, die RNA in DNA umschreiben. Die in der PCR eingesetzte DNA wird also zunächst mithilfe einer reversen Transkriptase aus mRNA gewonnen. Man spricht in diesem Fall von einer RT-PCR (Reverse-Transcription-PCR).

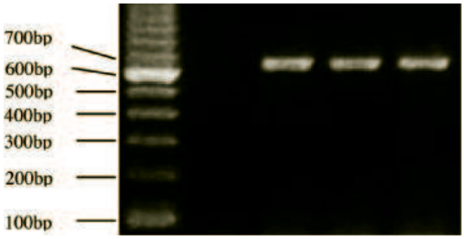
6.3 Erläutern Sie das Prinzip der Agarose-Gelelektrophorese!

- Die DNA-Proben werden in die Taschen des Agarose-Gels aufgetragen.
- Nach Anlegen eines elektrischen Feldes wandern die DNA-Fragmente aufgrund ihrer negativen Ladung zur Anode.
- Da das Agarose-Gel wie ein molekulares Sieb wirkt, wandern kürzere DNA-Fragmente schneller als längere im Gel.
- Anfärben des Gels z. B. mit Ethidiumbromid; dadurch werden die DNA-Banden im UV-Licht sichtbar.
- Anhand eines standardisierten Markers kann man die DNA-Banden einer bestimmten Größe zuordnen.



Schritte der PCR

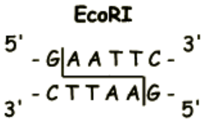
→ Fall 6 Seite 6



Agarose-Gel: In der Abbildung haben die drei verschiedenen DNA-Proben eine Größe von etwa 650 Basenpaaren (bp). Zwischen 100 bp-Marker und Probe 1 ist die Negativkontrolle aufgetragen, die einem PCR-Ansatz ohne DNA-Vorlage entspricht.

6.4 Was sind Restriktionsenzyme? Wozu werden sie im molekularbiologischen Labor eingesetzt?

- Restriktionsenzyme sind bakterielle **Endonukleasen**, die die DNA an spezifischen Sequenzen (sog. palindromischen DNA-Sequenzen) schneiden (s. Abb.).
- **Palindromische DNA-Sequenz:** DNA-Sequenz, bei der der komplementäre Strang in gleicher Richtung identisch zu lesen ist (Beispiel: Die Schnittstelle des Restriktionsenzyms EcoRI ist 5'-GAATTC-3' Der komplementäre Strang hat in 5'-3'-Richtung gelesen die identische Sequenz [s. Abb.].)
- Im molekularbiologischen Labor werden Restriktionsenzyme z. B. eingesetzt, um DNA-Fragmente aus Plasmiden herauszuschneiden.



Restriktionsenzym EcoRI, ein aus E. coli isoliertes Restriktionsenzym, erkennt die Sequenz 5'-GAATTC-3' und schneidet beide DNA-Stränge zwischen G und A

6.5 Welche Blot-Verfahren gibt es neben dem Northern Blot noch? Was wird mit den Verfahren jeweils nachgewiesen?

- **Northern Blot:** RNA-Nachweis
- **Southern Blot:** DNA-Nachweis
- **Western Blot:** Proteinnachweis

Kommentar

Polymerase-Kettenreaktion (PCR): Die PCR (engl. polymerase chain reaction) ist eine der am häufigsten angewendeten molekularbiologischen Methoden. Mit ihrer Hilfe kann man **DNA-Fragmente millionenfach vervielfältigen** und damit für weitere Untersuchungen wie Genanalysen oder molekularbiologische Experimente verfügbar machen. Grundprinzip ist die in-vitro-Replikation der DNA (s. Antwort zur Frage 6.1). Die Sequenz des DNA-Abschnitts, der vervielfältigt werden soll, wird als Vorlage oder Template bezeichnet. Die Basenfolge am Anfang und am Ende der Sequenz muss bekannt sein. Dann kann der zu replizierende Bereich durch künstlich hergestellte Primer (18–30 Basenpaare lange Oligonukleotide) eingegrenzt werden.

Es gibt inzwischen viele Varianten der klassischen PCR. Bei der **RT-PCR** (Reverse-Transcription-PCR) verwendet man RNA als Ausgangssubstanz. Diese wird durch eine reverse Transkriptase (s. Antwort zur Frage 6.2) in sog. **cDNA** (complementary DNA) umgeschrieben. Bei cDNA handelt es sich um Einzelstrang-DNA, deren Basensequenz komplementär zur mRNA ist. Da mRNA nach der Transkription durch Herausschneiden von Introns entsteht, handelt es sich hierbei um **intronfreie DNA**.

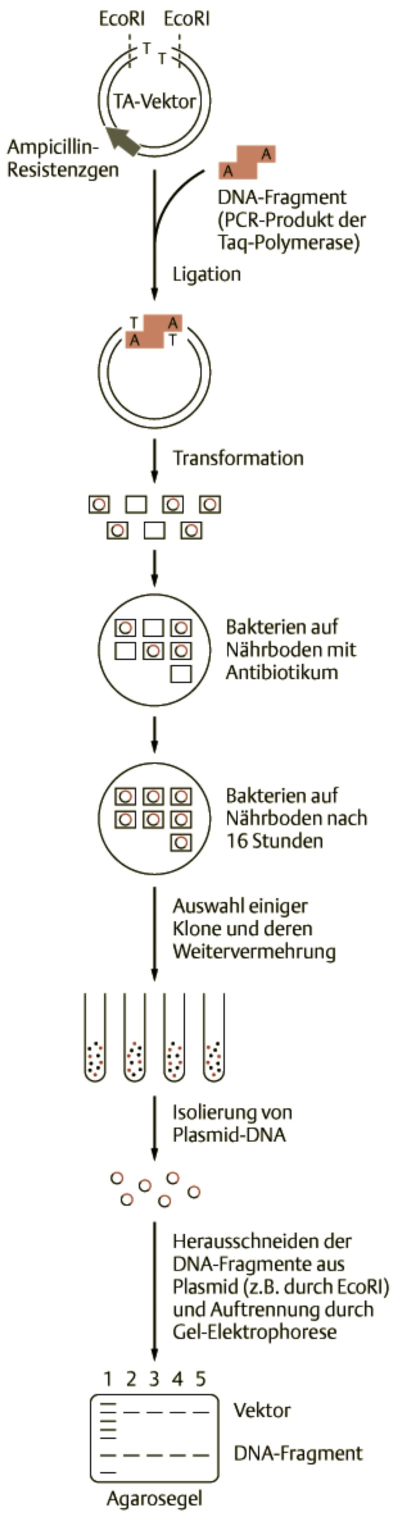
Agarose-Gelelektrophorese: Im Anschluss an die PCR wird das PCR-Produkt, die vervielfältigte DNA, nachgewiesen. Dies erfolgt durch **Trennung der DNA-Fragmente nach ihrer Länge und Ladung** mittels Agarose-Gelelektrophorese (s. Antwort zur Frage 6.3).

Klonierung: Um ein DNA-Fragment mithilfe von Zellen weiter zu vermehren, muss man es zunächst in eine Vektor-DNA integrieren. Ein Vektor ist ein **Transportsystem**, mit dessen Hilfe ein DNA-Abschnitt (Fremd-DNA) in eine Empfängerzelle übertragen werden kann (Ligation). Als Vektoren werden meist Plasmide (kleine ringförmige DNA-Moleküle aus Bakterien) genutzt. Überträgt man nach der Ligation den Vektor in die Empfängerzelle (z. B. ein Bakterium), spricht man von **Transformation**. Die Empfängerzellen vermehren sich. Bei jeder Zellteilung

→ Fall 6 Seite 6

vermehren sie nicht nur ihr eigenes Genom, sondern auch den Vektor mit der Fremd-DNA. Es entstehen viele identische Kopien der Fremd-DNA (Klone). Vor Einführung der PCR war die Klonierung die Methode der Wahl, mit deren Hilfe man DNA in ausreichenden Mengen für Untersuchungen herstellen konnte.

Die für Klonierungen verwendeten Vektoren sind häufig Plasmide mit einem **Antibiotikum-Resistenzgen** (meist Ampicillin-Resistenzgen). Besonders häufig nutzt man hierbei sog. **TA-Vektoren**; dies sind Vektoren mit einem besonders hohen Anteil der Base **Thymin** (T) im Bereich der Klonierungsstelle. Bei diesen Vektoren macht man sich eine besondere Eigenschaft der Taq-Polymerase zunutze. Das Enzym produziert keine „glatten" Enden, sondern hängt eine oder mehrere Basen, meist **Adenin** (A), an das DNA-Fragment bei der PCR an. Durch diese A-Enden lässt sich das DNA-Fragment leicht in einen Vektor mit T-Überhang einführen (Ligation). Nach der Ligation transformiert man die Vektoren in Bakterien und gibt diese auf einen Nährboden (Agarplatte), die ein Antibiotikum – häufig Ampicillin – enthält. Es wachsen nur solche Bakterien, die den Vektor aufgenommen haben, da dieser dem Bakterium eine Resistenz gegen das Antibiotikum verleiht. Man wählt nach etwa 16 Stunden einige Bakterien-Klone aus, vermehrt diese weiter und isoliert schließlich die Plasmid-DNA. Aus dieser schneidet man mittels Restriktionsenzymen (z. B. EcoRI, s. Antwort zur Frage 6.4) die DNA-Fragmente. Diese können mittels Agarose-Gelelektrophorese sichtbar gemacht werden (s. Abb.).



Vermehrung eines DNA-Fragments durch Klonierung

ZUSATZTHEMEN FÜR LERNGRUPPEN

Varianten der PCR: real-time PCR und nested PCR

Klonierung von DNA-Fragmenten unter Einsatz von Restriktionsenzym und Ligase

Herstellung rekombinanter Proteine am Beispiel des Insulins

HIV und AIDS

Allgemeine Schritte der Virus-Replikation

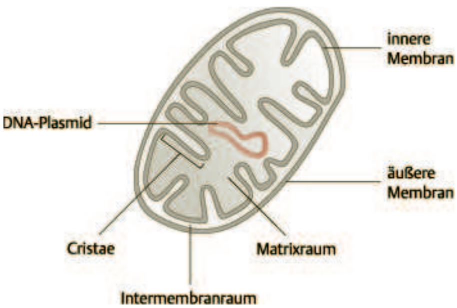
Blot-Verfahren

In-situ-Hybridisierung

➜ Fall 6 Seite 6

7.1 Wie sind Mitochondrien aufgebaut?

- Bestehen aus einer äußeren und einer inneren Membran, zwischen beiden Membranen liegt der Intermembranraum
- Die innere Membran umschließt den Matrixraum.
- Die innere Membran ist gefaltet.
- Besitzen eine eigene DNA in Form eines DNA-Plasmids (kleine ringförmige DNA-Moleküle)



Aufbau der Mitochondrien

7.2 Beschreiben Sie den Aufbau der inneren Mitochondrienmembran!

- Hoher Proteinanteil (~ 75 % Gewichtsanteil), niedriger Lipidanteil (~ 25 % Gewichtsanteil)
- Bei den Lipiden handelt es sich zum größten Teil um **Cardiolipin**, dieses Glyzerophospholipid besteht aus 4 statt 2 Fettsäuren und 3 Glyzerinmolekülen (s. Fall 9) und ist verantwortlich für die **geringe Permeabilität der inneren Mitochondrienmembran.**
- In der inneren Membran befinden sich die Enzyme der Atmungskette und zahlreiche Transportproteine.

7.3 Was besagt die Endosymbiontentheorie? Welche Belege gibt es hierfür?

- Die Endosymbiontentheorie besagt, dass Mitochondrien von Prokaryonten (zelluläre Lebewesen ohne Zellkern) abstammen. Diese Prokaryonten wurden in kernhaltige Zellen aufgenommen, aber nicht abgebaut. Im Laufe der Evolution haben die Mitochondrien ihre Autonomie weitgehend verloren und sind zu festen Bestandteilen der Eukaryontenzelle geworden.
- Belege für diese Theorie:
  - Mitochondrien besitzen als einzige Zellorganellen eine DNA, die wie bei Prokaryonten ein ringförmig geschlossener DNA-Strang (DNA-Plasmid) ist.
  - Die innere Mitochondrienmembran enthält als Lipid v. a. Cardiolipin, welches charakteristisch für Prokaryonten ist.
  - Mitochondrien vermehren sich unabhängig vom Zellzyklus durch Wachstum und Teilung.

7.4 Welche wichtigen Stoffwechselprozesse laufen in Mitochondrien ab?

- Pyruvatdehydrogenase-Reaktion
- Zitratzyklus
- Atmungskette: oxidative Phosphorylierung (ATP-Synthese)
- β-Oxidation der Fettsäuren
- Ketogenese in der Leber
- Teilschritte der Steroidhormonsynthese, des Harnstoffzyklus, der Glukoneogenese und der Hämbiosynthese
- Biosynthese von Aminosäuren
- Phospholipidbiosynthese
- Biosynthese von Biotin, Liponsäure
- Synthese von Eisen-Schwefel-Proteinen (Fe/S-Proteine)

!!! 7.5 Wie ist die mitochondriale DNA (mtDNA) des Menschen organisiert, und für welche Proteine kodiert sie?

- Ringförmig geschlossener DNA-Doppelstrang (DNA-Plasmid) mit 16,6 kbp
- Jedes Mitochondrium enthält etwa 10 DNA-Plasmide.
- mtDNA des Menschen enthält 13 proteinkodierende Gene für Untereinheiten von Enzymen der Atmungskette.
- Die restlichen Gene kodieren für zahlreiche tRNA und rRNA.

➜ Fall 7 Seite 7

Aufbau der Mitochondrien: Mitochondrien sind Organellen, die in unterschiedlicher Zahl in allen **kernhaltigen Zellen** vorkommen. Ihre Größe reicht von 0,5 µm bis einigen µm Länge. Mitochondrien sind aus einer äußeren und einer inneren Mitochondrienmembran aufgebaut (s. Antwort zur Frage 7.1). Nach der Form der Einfaltung der **inneren Membran** unterscheidet man beim Menschen zwei Mitochondrientypen:

- **Cristaetyp:** sehr starke Einfaltungen der inneren Membran
- **Tubulustyp:** fingerförmige Einstülpungen der inneren Membran.

Beides führt zu einer **starken Vergrößerung der Membranoberfläche**. Die innere Membran ist aufgrund ihres besonderen Aufbaus **kaum durchlässig** für Moleküle (s. Antwort zur Frage 7.2). Diese Undurchlässigkeit ist Voraussetzung für den Aufbau des Protonengradienten in der Atmungskette (s. Fall 18). Dennoch finden sich zahlreiche Anionen, Kationen, Proteine und andere Moleküle im Matrixraum. Diese gelangen durch selektive Transportproteine der inneren Mitochondrienmembran in den Matrixraum (s. Tab.).

Auswahl von Transportproteinen in der inneren Mitochondrienmembran

Transportprotein	Funktion
ADP/ATP-Antiporter	Transport von ADP in die Matrix im Austausch gegen ATP
Phosphat-Carrier	Import von Phosphat im Symport mit H^+
Pyruvat-Carrier	Import von Pyruvat im Symport mit H^+
Carnitin-Carrier	Import von Fettsäuren zur β-Oxidation
Malat-Aspartat-Shuttle	Import von Reduktionsäquivalenten
Glyzerophosphat-Shuttle	Import von Reduktionsäquivalenten

Im Gegensatz zur inneren Membran ist die **äußere Membran** für Moleküle bis 5000 Dalton durchlässig. Dazu befindet sich u. a. das Transportprotein Porin in der äußeren Membran.
Der **Innenraum des Mitochondriums** (Matrix) enthält Hunderte von Enzymen. Dadurch ist die mitochondriale Matrix Sitz vieler Stoffwechselreaktionen (s. Antwort zur Frage 7.4).

Mitochondrien besitzen eine eigene DNA (**mtDNA**), die für einige Mitrochondrienenzyme, tRNA und mRNA kodiert (s. Antwort zur Frage 7.5). Die meisten Mitochondrienenzyme sind aber im Zellkern kodiert. Die mitochondriale DNA wird nur von der Mutter (**maternal**) vererbt.

Funktion der Mitochondrien: s. Antwort zur Frage 7.4. Mitochondrien sind für den größten Teil der **ATP-Produktion** (= Energieproduktion) verantwortlich und werden daher auch als „Kraftwerke der Zelle" bezeichnet. Sie kommen in großer Zahl in Geweben mit hohem Stoffwechselumsatz vor. So füllen Mitochondrien etwa 60 % des Volumens einer äußeren Augenmuskelzelle und etwa 40 % des Volumens einer Herzmuskelzelle aus.

Mitochondrien sind außerdem an der **Apoptose** beteiligt (s. Fall 25).

Mitochondrienerkrankungen: Mitochondrienerkrankungen wie das **Kearns-Sayre-Syndrom (KSS)** sind sehr seltene Erkrankungen. Ursachen sind **Mutationen oder Deletionen in der mitochondrialen DNA**. Dadurch können Atmungskettenenzyme nicht richtig gebildet werden, was zu einer **gestörten aeroben Energiegewinnung** (ATP-Bildung) im Gewebe führt. Betroffen sind daher außer der **Skelettmuskulatur** v. a. Organe, die in hohem Maße auf eine aerobe Energiegewinnung angewiesen sind, z. B. **Augenmuskeln**, **Gehirn** und **Herzmuskel**. Typische Symptome sind daher wie im Fallbeispiel dargestellt: Lähmung der äußeren Augenmuskeln (externe Ophthalmoplegie) mit Herabhängen des Augenlids (Ptosis), Herzrhythmusstörungen, erhöhter Muskeltonus (Spastik), Innenohrschwerhörigkeit und proximale Muskelschwäche. Im Liquor kann der Eiweißgehalt erhöht sein. In der Muskelbiopsie lassen sich zerrissene (= ragged) Myofibrillen und subsarkolemmale Mitochondrienagglomerationen finden, welche sich in einer Spezialfärbung rot darstellen (sog. **Red-ragged-Fiber**, s. Fallbeispiel). Neben den Symptomen und Laborergebnissen ist der Nachweis einer mtDNA-Deletion oder -Mutation für die exakte Diagnosestellung erforderlich. Eine Therapie der Erkrankung ist nicht

→ Fall 7 Seite 7

möglich. Die meisten Patienten haben eine reduzierte Lebenserwartung.

ZUSATZTHEMEN FÜR LERNGRUPPEN

Oxidative Phosphorylierung

Unterschiede des genetischen Codes zwischen mitochondrialer und nukleärer DNA

Transport von zytosolisch gebildeten Proteinen in das Mitochondrium (TOM/TIM)

Prozesse des Intermediärstoffwechsels, die in Mitochondrien stattfinden

8 Androgene und Prolaktin

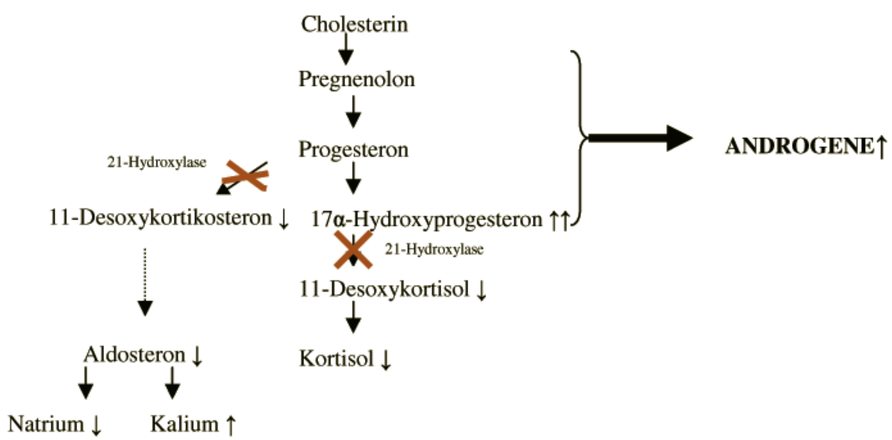
!!! 8.1 Erläutern Sie, warum es zu diesen Symptomen und Laborwerten kommt!

Der Säugling hat einen angeborenen **Mangel des Enzyms 21-Hydroxylase**, leidet also am adrenogenitalen Syndrom (AGS):

- 17α-Hydroxyprogesteron kann nicht mehr in 11-Desoxykortisol umgewandelt werden. Fehlt 11-Desoxykortisol, kann kein Kortisol gebildet werden (**Kortisol** ↓). Aufgrund der fehlenden negativen Rückkopplung auf die Hypophyse, wird vermehrt ACTH ausgeschüttet (**ACTH** ↑). Dieses stimuliert normalerweise die Nebenniere, und es wird Kortisol synthetisiert. Die Bildung von Kortisol ist aufgrund des Enzymmangels aber nicht möglich; es kommt zur Überproduktion und Anhäufung von Vorstufen (v. a. **17α-Hydroxyprogesteron** ↑↑). Diese werden verstärkt in Androgene umgewandelt. Androgene führen beim Mädchen zur Ausbildung männlicher Geschlechtsmerkmale (sog. Virilisierung). Je nach Menge der Androgene reicht dies von **Klitorishypertrophie** bis zur Penisbildung.
- Progesteron wird aufgrund des Enzymmangels nicht mehr in 11-Desoxykortikosteron umgewandelt, welches über weitere Zwischenstufen zu Aldosteron umgewandelt wird. Aldosteron bedingt eine Natriumrückresorption und eine Kaliumausscheidung in der Niere; fehlt es, wird vermehrt Natrium ausgeschieden (**Natrium** ↓) und Kalium resorbiert (**Kalium** ↑). Aufgrund dieser Elektrolytverschiebungen kommt es zu **Erbrechen** und **Durchfall**.

8.2 Welche Wirkungen besitzen Androgene?

- Ausbildung primärer (z. B. Hoden, Penis) und sekundärer (z. B. tiefe Stimme, höhere Muskelmasse) Geschlechtsmerkmale
- Anabole Wirkung auf Knochen und Muskulatur
- Förderung des Längenwachstums, in hohen Dosen Schluss der Epiphysenfugen



➜ Fall 8 Seite 8

- Ausbildung der Schambehaarung
- Steuerung der Spermatogenese
- Stimulation der Erythopoietin-Synthese
- Förderung von Libido und Potenz

8.3 In welche aktivere Form kann Testosteron umgewandelt werden?

Durch die 5α-Reduktase kann Testosteron in das 2–3-fach stärker wirksame 5α-Dihydrotestosteron umgewandelt werden.

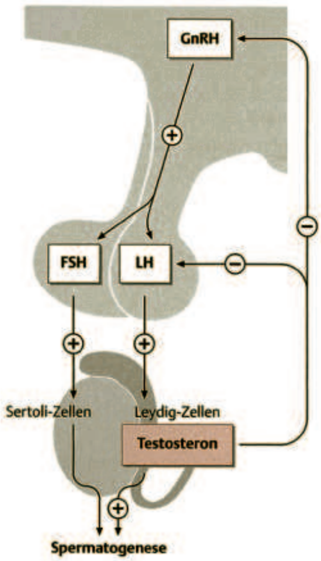
8.4 Welches Hormon wird beim Stillen ausgeschüttet und verhindert meist die Ovulation? Nennen Sie Wirkungen dieses Hormons!

- Prolaktin
- Wirkungen:
  - Beim Mann: Verstärkung der Wirkung von LH auf die Leydig-Zellen (→ verstärkte Testosteronproduktion); Verstärkung der Wirkung von Testosteron auf die männlichen Geschlechtsorgane
  - Frauen: Milchproduktion (Laktogenese)

Kommentar

Androgene: Synthese und Freisetzung der Androgene unterliegt der hypothalamisch-hypophysären Achse. Beim Mann fördert **GnRH** die Freisetzung der Gonadotropine **LH** und **FSH** aus dem Hypophysenvorderlappen. **L**H stimuliert die Testosteronproduktion in den **L**eydig-Zellen des Hodens, F**S**H wirkt auf die Sertolizellen und regt dadurch die **S**permienreifung im testikulären Keimepithel an.

Gebildet wird **Testosteron aus Pregnenolon** in den Leydig-Zellen des Hodens und in der Nebennierenrinde (s. Fall 79 und Anhang). Nach Abgabe in das Blut wird es von einem testosteron-östrogen-bindenden Protein zu den Zielzellen transportiert. An der Zielzelle durchdringt das lipophile Testosteron die Zellmembran und bindet an einen zytosolischen Rezeptor und löst dadurch verschiedene Wirkungen aus (s. Antwort zur Frage 8.2). Testosteron kann durch die 5α-Reduktase in das 2–3-fach stärker wirksame 5α-Dihydrotestosteron und außerdem durch eine Aromatase in Östradiol umgewandelt werden.



Steuerung der Androgene und der Spermatogenese

Prolaktin: Prolaktin ist ein 198 Aminosäuren großes Glykoprotein, welches in der **Adenohypophyse** (Hypophysenvorderlappen) gebildet wird. Die Prolaktinsekretion wird durch **Dopamin gehemmt**, durch **TRH, Östrogen und Endorphine gefördert**. Zu den Wirkungen von Prolaktin s. Antwort zur Frage 8.4. **Prolaktin hemmt außerdem die GnRH-Freisetzung**. LH- und FSH-Sekretion werden dadurch unterdrückt. Der Menstruationszyklus mit Reifung der Eizellen bleibt aus, so dass eine Frau eigentlich während der Stillperiode nicht schwanger werden kann. Man spricht auch von **Stillamenorrhoe**. Da aber dieser Regelkreis nicht immer 100%ig gehemmt wird, ist diese Methode als Verhütungsschutz als unsicher einzuschätzen.

Adrenogenitales Syndrom: Beim adrenogenitalen Syndrom (AGS) ist die Hormonbildung in der Nebenniere aufgrund eines autosomal-rezessiv erblichen Enzymmangels gestört. Meist liegt ein **21-Hydroxylase-Mangel** vor, so dass vermindert Kortisol produziert wird (**AGS ohne Salzverlustsyndrom**). In einem Teil der Fälle ist zusätzlich die Aldosteronsynthese in der Zona glomerulosa der Nebennierenrinde betroffen (**AGS mit Salzverlustsyndrom**). Die Hypophyse registriert den Kortisolmangel und schüttet verstärkt ACTH aus, um die Synthese von Kortisol anzuregen. Aufgrund des Enzymmangels ist dies aber nicht möglich. Es kommt zur Überproduktion und damit Anhäufung von Vorstu-

→ Fall 8 Seite 8

fen, die über andere Stoffwechselwege in Androgene umgewandelt werden (s. auch Antwort zur Frage 8.1). Die Symptome des AGS sind einerseits durch den Hormonmangel, andererseits durch den Überschuss an Androgenen bedingt:

- Der Aldosteronmangel führt zu Hyponatriämie und Hyperkaliämie. Klinisch äußert sich dies in Erbrechen und Durchfall.
- Der Androgenüberschuss äußert sich bei Mädchen und Jungen unterschiedlich: Beim Mädchen kommt es zur Ausbildung von männlichen Geschlechtsmerkmalen (sog. Virilisierung). In Abhängigkeit vom Enzymmangel liegt in leichten Fällen eine Klitorishypertrophie vor, in schweren Fällen kommt es zur vollständigen Ausbildung eines äußerlich männlich wirkenden Genitale (Penisbildung). Diese Veränderungen finden sich schon unmittelbar nach der Geburt. Das innere Genitale (Ovar, Uterus) ist aber normal ausgebildet; auch liegt ein normaler weiblicher Chromosomensatz vor. Bei dieser Form der Virilisierung spricht man von Pseudohermaphroditismus femininus. Wird das AGS nicht behandelt, bleiben in der Pubertät Brustentwicklung und Menstruation aus. Männliche Neugeborene sind unauffällig. Bei ihnen setzt durch den Überschuss männlicher Geschlechtshormone die Pubertät vorzeitig ein. Es handelt sich hierbei aber um eine Scheinpubertät (Pseudopubertas praecox). Die Jungen haben zwar Schamhaare und einen großen Penis, ihre Hoden aber noch klein und kindlich sind.

Die Diagnose wird anhand des klinischen Erscheinungsbildes und der Laborwerte gestellt. Typisch für den 21-Hydroxylase-Mangel ist ein **erniedrigtes Kortisol bei erhöhtem ACTH und 17α-Hydroxyprogesteron**. Bei den Patienten müssen lebenslang die fehlenden Hormone, meist Gluko- und Mineralokortikoide, substituiert werden.

ZUSATZTHEMEN FÜR LERNGRUPPEN

Einfluss von Aldosteronmangel auf den Na^+- und K^+-Haushalt

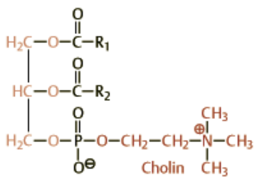
Oxytocin

9 Phospholipide

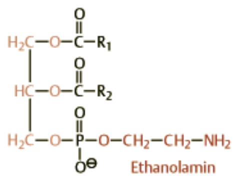
9.1 Wie werden Phospholipide eingeteilt? Nennen Sie einige Phospholipide und deren Funktion!

Phospholipide lassen sich je nach zugrundeliegendem Alkohol (Glyzerin oder Sphingosin) einteilen in:

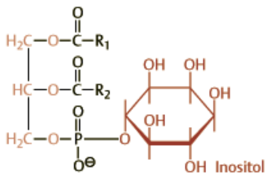
- **Glyzerophospholipide:**
  - Lecithin (Phosphatidyl**cholin**): Membranbestandteil, Surfactant-Hauptbestandteil
  - Phosphatidyl**ethanolamin**: Membranbestandteil



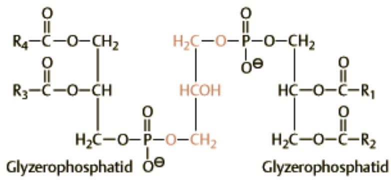
Lecithin
= Phosphatidylcholin



Ethanolaminkephalin
= Phosphatidylethanolamin



Phosphatidylinositol



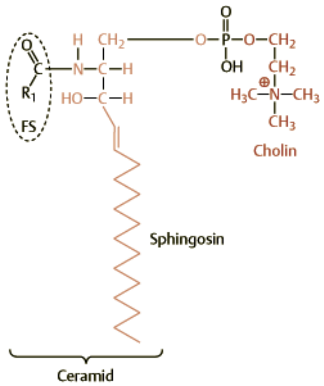
Cardiolipin

Glyzerophospholipide (Zugrundeliegender Alkohol der Glyzerzophospholipide ist der Alkohol Glyzerin.)

→ Fall 9 Seite 9

- Phosphatidyl**serin**: Membranbestandteil
- Phosphatidyl**inositol**: Membranbestandteil, Vorläufer für Second Messenger, GPI-Anker
- Cardiolipin (**Diphosphatidylglyzerin**): Bestandteil der Mitochondrienmembran
- Etherlipide (Plasmalogene, s. Fall 36): Membranbestandteil, Mediatoren (PAF)

- **Sphingophospholipide:**
  - Sphingomyelin: Bestandteil von Myelinscheiden im ZNS



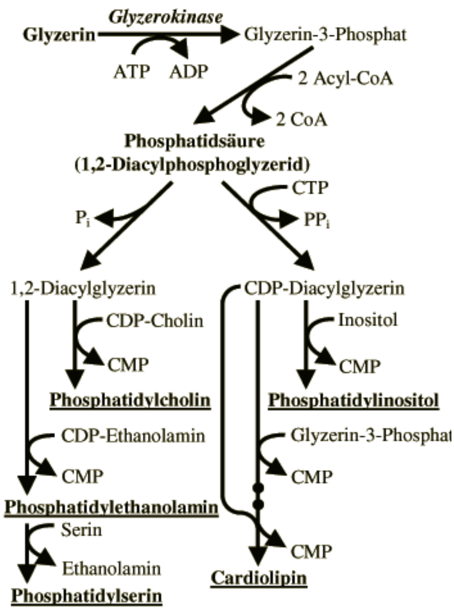
Sphingomyelin besteht aus Ceramid (Sphingosin + Fettsäure), Phosphorsäure und Cholin (Zugrundeliegender Alkohol der Glyzerzophospholipide ist der Alkohol Sphingosin.)

9.2 Erläutern Sie den Aufbau der Glyzerophospholipide!

Grundstruktur der Glyzerophospholipide: 2 Fettsäurereste + Glyzerin-3-Phosphat + organische Verbindung (z. B. Cholin), die über **Esterbindungen** miteinander verknüpft sind

!!! **9.3 Beschreiben Sie die Biosynthese der Glyzerophospholipide!**

- Die Synthese erfolgt auf der zytosolischen Membranseite des glatten endoplasmatischen Retikulums.
- Auf Glyzerin wird eine Phosphatgruppe unter ATP-Verbrauch übertragen (Enzym: Glyzerinkinase). Es entsteht **Glyzerin-3-Phosphat.**
- Auf **Glyzerin-3-Phosphat** werden **2 aktivierte Fettsäurereste** (Acyl-CoA) übertragen. Es entsteht **Phosphatidsäure** (1,2-Diacylphosphoglyzerid).
- Die weitere Synthese erfolgt für die verschiedenen Glyzerophospolipide etwas unterschiedlich:
  - **Phosphatidylcholin, -ethanolamin und -serin:** Abspaltung der Phosphorsäure von der Phosphatidsäure (1,2-Diacylphosphoglyzerid). Es entsteht 1,2-Diacylglyzerin. Auf 1,2-Diacylglyzerin werden mit CDP aktiviertes Cholin (CDP-Cholin) und Ethanolamin (CDP-Ethanolamin) unter CMP-Abspaltung übertragen. Es entstehen Phosphatidylcholin (Lecithin) und Phosphatidylethanolamin. Wird Ethanolamin im Phosphatidylethanolamin gegen Serin ausgetauscht, entsteht Phosphatidylserin.
  - **Phosphatidylinositol und Cardiolipin:** Übertragen von CMP auf die Phosphatidsäure (1,2-Diacylphosphoglyzerid). Es entsteht CDP-Diacylglyzerin. Wird Inositol auf CDP-Diacylglyzerin übertragen, entsteht Phosphatidylinositol. Wird Glyzerin-3-Phosphat und ein weiteres CDP-Diacylglyzerin an CDP-Diacylglyzerin angelagert (also insgesamt sind nun 3 Glyzerinmoleküle vorhanden), so entsteht Cardiolipin.



9.4 Wo wird Surfactant gebildet, und woraus besteht es?

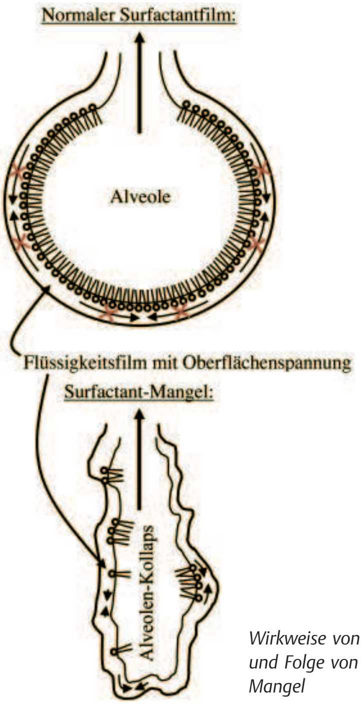
- Pneumozyten Typ II bilden Surfactant (**Sur**face **act**ive **agent**), der auch Antiatelektase-

→ Fall 9 Seite 9

faktor (Atelektase = nicht belüfteter Lungenabschnitt) genannt wird.
- Surfactant besteht aus **Phospholipiden**, v. a. Phosphatidylcholin (Lecithin), und zu einem **kleinen Anteil aus Proteinen**.

9.5 Warum kommt es bei Surfactant-Mangel zu Atemnot?

- Alveolen sind mit einem Flüssigkeitsfilm ausgekleidet. An der Grenzfläche Flüssigkeitsfilm zu Luft herrscht in den Alveolen eine große Oberflächenspannung, die der Entfaltung der Alveolen entgegenwirkt. Surfactant bildet eine einschichtige Phospholipid-Lage an dieser Grenzfläche und setzt dadurch die Oberflächenspannung herab. Dadurch wird ein Kollaps der Alveolen verhindert.
- Bei Surfactant-Mangel erhöht sich die Oberflächenspannung, die Alveolen kollabieren oder können sich gar nicht erst richtig nach der Geburt entfalten. Die Lunge wird nicht ausreichend belüftet, Gasaustausch bzw. Sauerstoffaufnahme sind stark eingeschränkt. Es kommt zur Atemnot.

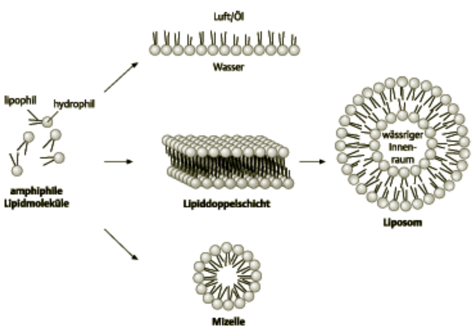


Wirkweise von Surfactant und Folge von Surfactant-Mangel

Kommentar

Einteilung, Eigenschaften und Funktionen der Phospholipide: Zur Einteilung s. Antwort zur Frage 9.1. Phospholipide sind **amphiphile** Moleküle (amphi <gr> beides liebend), die
- einen polaren **hydrophilen** Anteil (= Kopf, Phosphatgruppe)
- und einen apolaren **lipophilen** Bereich (= Schwanz, Fettsäuren) aufweisen.

Sie können sich daher gut an Grenzflächen wie Wasser/Öl oder Wasser/Luft strukturieren: Der hydrophile Anteil ist zum Wasser, der lipophile Anteil zu Luft oder Öl hin ausgerichtet. Hieraus ergeben sich verschiedene Möglichkeiten der Phospholipidanordnung:
- **Phospholipid-Einzelschicht** (z. B. Surfactant): zur Herabsetzung der Oberflächenspannung von Wasser
- **Phospholipid-Doppelschicht:** in Form von Membranen (s. Fall 77)
- **Mizellen:** spielen eine wichtige Rolle bei der Verdauung lipophiler Substanzen. Die lipophilen Anteile der Phospholipide umgeben zusammen mit Gallensäuren und β-Monoacylglyzerin (β-MAG) lipophile Substanzen mit einer Hüllschicht und können sie in hydrophilen Medien transportieren (s. Fall 68).
- **Liposomen:** sind Partikel mit einer Phospholipid-Doppelschicht, die eine wässrige Phase umschließen. Sie durchdringen leicht die Plasmamembran und dienen daher als Vehikel zum Einschleusen hydrophiler Substanzen (z. B. Arzneimittel, Enzyme) in die Zellen. (*Cave:* Der Begriff Liposom wird auch manchmal für intrazelluläre Fetttröpfchen verwendet.)



Strukturierung von Phospholipiden an Grenzflächen

Surfactant-Mangel: Liegt ein Surfactant-Mangel vor, **kollabiert die Lunge** oder sie kann sich nach der Geburt gar nicht erst richtig entfalten. Eine Belüftung der Lunge und ein Gasaustausch bzw. eine Sauerstoffversorgung des Körpers ist dann nicht (ausreichend) möglich (s. Antwort zur Frage 9.5). Es kommt zur **Atemnot**. Besonders betroffen sind **Frühgeborene, die vor der 35. Schwangerschaftswoche geboren wurden**, da bei ihnen die Surfactantbildung noch nicht ausreichend ist. Bei leichter Atemnot reicht es, wenn das Frühgeborene Sauerstoff erhält. Bei schwerer Atemnot muss das Frühgeborene intubiert, beatmet und auf einer Intensivstation versorgt werden. Auch kann künstlich hergestelltes oder tierisches Surfactant in die Lunge von Frühgeborenen eingebracht werden; so kann die Beatmungssituation häufig verbessert werden.

ZUSATZTHEMEN FÜR LERNGRUPPEN

Synthese von Cholin

Synthese der Sphingolipide

10 Leber

10.1 Nennen Sie Stoffwechselfunktionen der Leber!

- **Kohlenhydratstoffwechsel**
  - Glykogensynthese und -abbau
  - Glukoneogenese
  - Fruktose- und Galaktosestoffwechsel
- **Lipidstoffwechsel**
  - Synthese der Triacylglyzerine
  - Biosynthese und Abbau von Fettsäuren
  - Synthese von Cholesterin, VLDL und HDL
  - Ketogenese
- **Proteinstoffwechsel**
  - Synthese der meisten Plasmaproteine (z. B. Albumin, Gerinnungsfaktoren)
  - Aminosäuresynthese und -abbau
- **Andere Stoffwechselfunktionen**
  - Gallensäuresynthese aus Cholesterin
  - Biotransformation
  - Kreatinsynthese aus Guanidinoacetat
  - Harnstoffsynthese
  - Speicherung von Vitaminen (z. B. Vitamin A) und Spurenelementen (z. B. Eisen)
  - Synthese und Abbau von Hormonen (z. B. Somatomedine wie IGF1, Teilschritte der Kalzitriolsynthese)

➜ Fall 10 Seite 10

10.2 Welche Exportproteine werden von der Leber gebildet? Nennen Sie Funktionen der Exportproteine!

Exportproteine

Exportprotein	Funktion
Albumin	Transportprotein
Angiotensinogen	Vorstufe von Angiotensin I
Antithrombin III	Gerinnungshemmung
α_1-Antitrypsin	Protease-Inhibitor
Caeruloplasmin	Transportprotein
C-reaktives Protein (CRP)	Opsoninierung, Akute-Phase-Protein
α-Fetoprotein	Unklar, Tumormarker bei hepatozellulärem Karzinom oder Hodentumor
Fibrinogen	Vorstufe von Fibrin
Gerinnungsfaktoren	Gerinnung
Haptoglobin	Bindung von Hämoglobin
IGF1/IGF2	Somatomedine
Kininogen	Hormonvorstufe
Komplementfaktoren	Komplementsystem
Plasminogen	Vorstufe von Plasmin
Transcortin	Transport von Kortisol
Transferrin	Transport von Eisen
VLDL	Lipoprotein

10.3 Warum hat der Patient einen Ikterus?

Überschreitet die Bilirubinkonzentration 2 mg/dl, kommt es zur Gelbfärbung von Konjunktiven, Haut, Schleimhäuten und inneren Organen (Ikterus). Hierfür gibt es verschiedene Ursachen

(s. Fall 46). Bei diesem Patienten sind die Leberzellen (teilweise) zerstört (sog. **hepatischer Ikterus**), so dass ihre Funktionen beeinträchtigt sind. So sind sie u. a. nicht mehr in der Lage, indirektes Bilirubin, das Abbauprodukt des Häms, (ausreichend) zu konjugieren. Dieses steigt daher im Serum an. Direktes (konjugiertes) Bilirubin – also indirektes Bilirubin, was trotz des Leberschadens konjugiert werden konnte – kann teilweise nicht mehr in die Gallenkanälchen ausgeschieden werden, so dass direktes Bilirubin ebenfalls im Blut erhöht sein kann.

!!! **10.4 Warum hat der Patient Blutgerinnungsstörungen?**

Die Leber produziert u. a. auch **Gerinnungsfaktoren**. Bei Leberversagen können diese nicht mehr gebildet werden, so dass es zu Blutgerinnungsstörungen kommt.

Kommentar

Leber: Die Leber ist das **zentrale Stoffwechselorgan**. Sie hat ein Gewicht von etwa 1,5 kg und ist für 25 bis 30 % des Sauerstoffverbrauchs des Körpers verantwortlich. Sie steht im Zentrum des Kohlenhydrat-, Lipid- und Proteinstoffwechsels und ist zudem für zahlreiche Synthesen sowie Entgiftung körpereigener und körperfremder Stoffe zuständig (s. Antwort zur Frage 10.1).

60 bis 70 % der Leberzellen sind Parenchymzellen (Hepatozyten). Sie sind für die Stoffwechselfunktionen der Leber zuständig. Weitere Zelltypen der Leber sind Kupfferzellen (Phagozytose) und Ito-Zellen (Speicherung von Vitamin A [Retinol] als Retinylpalmitat).

Die Leber ist an der **Aufrechterhaltung der Blutglukosekonzentration** wesentlich beteiligt. In Phasen eines Glukoseüberangebots baut sie Glykogen auf und speichert dieses. In Hungerphasen kann Glykogen abgebaut und dem Körper in Form von Glukose zur Verfügung gestellt werden (s. Fall 16). Da die Glykogenspeicher in Hungerphasen nur für kurze Zeit den Glukosebedarf decken können, synthetisiert die Leber Glukose in der Glukoneogenese (s. Fall 59).

Auch am **Lipidstoffwechsel** nimmt die Leber teil. In der Resorptionsphase kann sie Triacylglyzerine, Phospholipide und Sphingolipide synthetisieren. Zudem ist die Leber ein wichtiger Ort der Cholesterinbiosynthese. Cholesterin ist Bestandteil von Plasmamembranen und Vorstufe von Steroidhormonen und Gallensäuren. Metabolite des Fettsäureabbaus (z. B. Acetyl-CoA) nutzt die Leber zur eigenen Energiedeckung und zur Synthese von Ketonkörpern. Ketonkörper dienen den extrahepatischen Geweben – nicht aber der Leber selbst – als Energieträger. Auch die Lipoproteine VLDL und HDL werden von der Leber gebildet.

Die Leber steht auch im Zentrum des **Aminosäurestoffwechsels**. Sie kann glukogene Aminosäuren in der Glukoneogenese zu Glukose umwandeln. Ketogene Aminosäuren können von der Leber zur Ketonkörpersynthese herangezogen werden. Das beim Aminosäureabbau anfallende Ammoniak entgiftet die Leber im Harnstoffzyklus (s. Fall 33).

Die Leber produziert viele **lebereigene Proteine und Exportproteine**. Die lebereigenen Proteine, z. B. AST, ALT, GLDH, besitzen eine mehr oder weniger stark ausgeprägte Leberspezifität und haben eine große Bedeutung für die Diagnostik von Lebererkrankungen. Zu den Exportproteinen gehören die meisten Plasmaproteine, Hormonvorstufen, einige Hormone und Lipoproteine (s. Antwort zur Frage 10.2).

Die Leber ist auch ein Ausscheidungsorgan. Sie produziert täglich 600–700 ml **Galle**, die für die Fettverdauung erforderlich ist und über die Stoffwechselendprodukte (z. B. Bilirubin, Medikamente) in den Darm ausgeschieden werden können. Die Galle enthält Gallensäuren, Phospholipide, Cholesterin, Proteine und Konjugate aus Biotransformationsreaktionen.

Akutes Leberversagen: Ist die Leber akut nicht mehr in der Lage, ihre Stoffwechselfunktionen zu erfüllen, spricht man von akutem Leberversagen. Ursachen sind v. a. **leberzellschädigende Viren** (z. B. Hepatitis-Viren B und C), **Medikamente**, **Alkohol** und **Vergiftungen** (z. B. mit Knollenblätterpilz). Die Leberzellen werden geschädigt und zerstört, so dass sie ihre Stoffwechselfunktionen nicht mehr erfüllen können. Es kommt z. B. zu

- Störungen der Albuminsynthese. Albumin ist verantwortlich für den plasmaonkotischen Druck und hält somit Wasser in den

→ Fall 10 Seite 10

Blutgefäßen. Bei Albuminerniedrigung tritt Wasser in das Gewebe aus, es entwickeln sich **Ödeme**.

- Störungen der Gerinnungsfaktorensynthese mit **Blutgerinnungsstörungen** (s. Antwort zur Frage 10.4).
- Störungen der Gallesekretion mit Erhöhung von Bilirubin im Serum und Ausbildung eines **Ikterus** (s. Antwort zur Frage 10.3).
- **Störungen der Glukosehomöostase.**
- Permeabilitätsstörungen der Leberzellen mit **Erhöhung der lebereigenen Proteine (AST, ALT) im Serum.**
- Erhöhung von Ammoniak im Blut, da Ammoniak nicht mehr im Harnstoffzyklus, der nur in der Leber abläuft, entgiftet werden kann. Ammoniak ist neurotoxisch und kann zu **Bewusstseinsstörungen** bis hin zum Koma („Leberkoma") führen.

Patienten mit akutem Leberversagen müssen intensivmedizinisch überwacht werden. Meist ist eine Lebertransplantation erforderlich.

ZUSATZTHEMEN FÜR LERNGRUPPEN

Glukoneogenese

Ketogenese und Ketonkörper

Cholesterinbiosynthese

Virushepatitis B

Ikterus

Biotransformation

Harnstoffzyklus

11 Pentosephosphatweg (PPW)

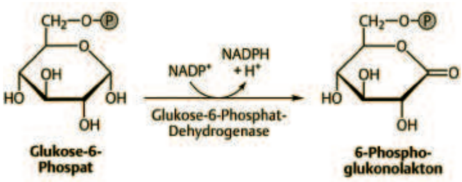
11.1 Erläutern Sie die Aufgaben des Pentosephosphatweges (PPW)!

Bereitstellung von

- **NADPH+H$^+$** als reduziertes Koenzym für reduktive Prozesse wie
  - Biosynthesen von Fettsäuren, Cholesterin, Steroidhormonen
  - Glutathion-Regenerierung aus der Disulfidform in Erythrozyten
- **Ribose-5-Phosphat** für die **Nukleotidbiosynthese**

11.2 Beschreiben Sie die Glukose-6-Phosphat-Dehydrogenase-Reaktion, und erläutern Sie ihre Bedeutung und Regulation!

- **Oxidation (Dehydrierung)** von Glukose-6-Phosphat (Glukose-6-P) durch die Glukose-6-Phosphat-Dehydrogenase (Glukose-6-P-DH) zu 6-Phospho-Glukonolakton (6-P-Glukonolakton) und Gewinn von **NADPH+H$^+$**



Glukose-6-Phosphat-Dehydrogenase-Reaktion

- **Erste Reaktion** und **Schrittmacherreaktion** des PPW. Sie wird durch das Verhältnis von NADP$^+$ zu NADPH+H$^+$ reguliert: **NADP+ aktiviert**, **NADPH+H$^+$ hemmt** das Enzym.

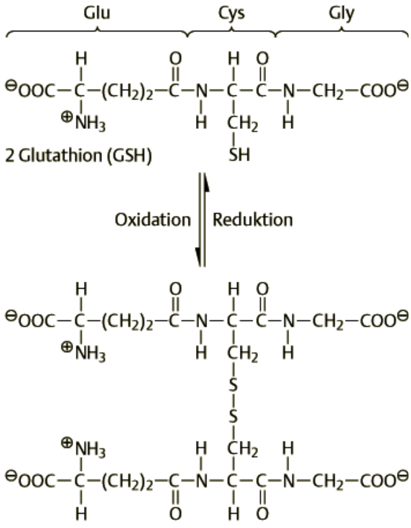
11.3 Beschreiben Sie die Struktur von Glutathion und seine Funktion in Erythrozyten!

- **Struktur: Tripeptid aus** γ-Glutamat, Cystein und Glycin
- **Funktion:** Reduziertes Glutathion (GSH) und oxidiertes Glutathiondisulfid (GSSG) bilden ein **Redoxsystem**, das dem **Oxidationsschutz der Erythrozyten** dient. Glutathion schützt dadurch Membranen und Proteine der Erythrozyten vor der Oxidation durch Peroxide, z. B. Wasserstoffperoxid (H_2O_2). Reaktionsablauf:

1. Glutathionperoxidase-Reaktion: Bei der Reduktion von Wasserstoffperoxid (H_2O_2) zu Wasser (2 H_2O) wird Glutathion zum Glutathiondisulfid (GSSG) oxidiert.

2. Glutathionreduktase-Reaktion: Glutathiondisulfid wird **NADPH+H$^+$**-abhängig wieder zu Glutathion reduziert.

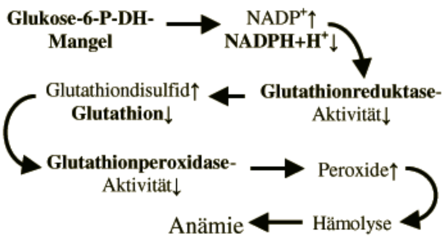
➜ Fall 11 Seite 11



Oxidation von Glutathion zu Glutathiondisulfid

11.4 Wie wirkt sich ein Mangel an Glukose-6-Phosphat-Dehydrogenase in den Erythrozyten unter oxidativem Stress aus?

- Mangel an **Glukose-6-Phosphat-Dehydrogenase** verlagert das Gleichgewicht zwischen $NADP^+$ und $NADPH+H^+$ zur Seite des oxidierten $NADP^+$.
- Wenig $NADPH+H^+$ schränkt die **Glutathionreduktase**-Aktivität und damit die Regenerierung von Glutathion aus Glutathiondisulfid ein (s. Antwort zur Frage 11.3).
- Der resultierende Glutathion-Mangel beeinträchtigt die **Glutathionperoxidase**-Aktivität und damit die Peroxid-Entgiftung.
- Peroxide häufen sich an, oxidieren Membranen und Proteine der Erythrozyten und führen dadurch zum Erythrozytenzerfall (**Hämolyse**) und damit zur **Anämie**.



Kommentar

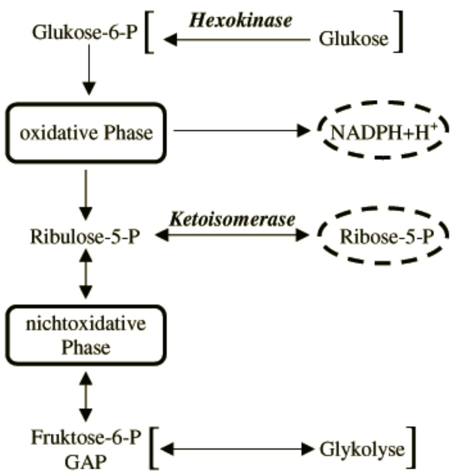
Pentosephosphatweg: Der Pentosephosphatweg (PPW, Syn. **Hexosemonophosphatweg**) läuft im **Zytosol** ab und dient der Synthese von

- **$NADPH+H^+$** für reduktive Prozesse wie Biosynthesen (s. Antwort zu Frage 11.1) und Glutathion-Regenerierung in Erythrozyten,
- **Ribose-5-Phosphat** für die **Nukleotidbiosynthese**.

Ausgangssubstanz des PPW ist **Glukose-6-Phosphat**.

Man kann den Pentosephosphatweg in eine **oxidative** und eine **nichtoxidative Phase** gliedern:

- **Oxidative Phase:** Glukose-6-Phosphat wird zu Ribulose-5-Phosphat umgesetzt. Pro Durchlauf werden **2 $NADPH+H^+$** aus 2 $NADP^+$ gewonnen.
- **Nichtoxidative Phase:** Transketolase und Transaldolase lagern Monosaccharide ineinander um, indem sie C_2- und C_3-Körper transferieren. Abhängig von der Stoffwechselsituation (s. unten) wird entweder Ribulose-5-Phosphat in Fruktose-6-Phosphat und Glyzerinaldehyd-3-Phosphat (GAP) umgewandelt, oder es läuft der umgekehrte Weg ab (s. Abb. und Anhang).



Das **flexible Zusammenspiel** beider Phasen gewährleistet die **bedarfsgerechte Synthese** von **$NADPH+H^+$** oder **Ribose-5-Phosphat**:

➜ Fall 11 Seite 11

- Wird vermehrt **NADPH+H⁺** hergestellt (z.B. für reduktive Biosynthesen), fällt verstärkt überschüssiges Ribulose-5-Phosphat in der oxidativen Phase an. Dieses wird in Fruktose-6-Phosphat und Glyzerinaldehyd-3-Phosphat umgewandelt, um es in der Glykolyse abzubauen.
- Bei vermehrter **Nukleotidsynthese** vor der Zellteilung steigt der Bedarf an Ribose-5-Phosphat. Um diesen Bedarf zu decken, werden Fruktose-6-Phosphat und Glyzerinaldehyd-3-Phosphat aus der Glykolyse zu Ribulose-5-Phosphat und weiter in Ribose-5-Phosphat umgewandelt.

Oxidativer Stress: Da Erythrozyten Sauerstoff transportieren, entstehen in ihnen ständig **Sauerstoffradikale** und **Peroxide**, die eine Oxidation der Proteine sowie der Plasma- und Organellmembranen des Erythrozyten bewirken („oxidativer Stress"). Zu den Sauerstoffradikalen zählen Sauerstoff selbst, Superoxidanionen (O_2^-) und Hydroxylradikale (OH^-), zu den Peroxiden Wasserstoffperoxid (H_2O_2 = H-O-O-H) und organische Peroxide (R-O-O-H). Die **Oxidation von Proteinen** führt zu deren **Funktionsverlust**. So stellt oxidiertes Hämoglobin ein funktionsuntüchtiges Denaturierungsprodukt dar und bildet die sog. **Heinz-Innenkörperchen**. Die **Oxidation der Erythrozytenmembran** führt zur Zerstörung der Erythrozyten (**Hämolyse**). Als **Auslöser** der Hämolyse wirken **Oxidanzien**, indem sie die Radikalbildung verstärken. Zu den Oxidanzien gehören bestimmte Medikamente, z.B. Metamizol (s. Fallbeispiel), oder Lebensmittel, z.B. Favabohnen (daher Favismus).

Oxidatives Schutzsystem: Superoxidanionen (O_2^-) werden durch die **Superoxiddismutase** in O_2 und H_2O_2 umgewandelt. H_2O_2 wird durch die **Katalase** zu H_2O und $^1/_2$ O_2 abgebaut. Auch die **Glutathionperoxidase** entgiftet H_2O_2 und daneben auch organische Peroxide (s. Antwort zu Frage 11.3).

Glukose-6-Phosphat-Dehydrogenase-Mangel: Der Glukose-6-Phosphat-Dehydrogenase-Mangel wird **X-chromosomal vererbt** und ist der **häufigste Enzymmangel weltweit** (400 Millionen Menschen sind betroffen). Die Häufigkeit begründet sich darauf, dass der Enzymmangel mit konsekutivem NADPH+H⁺-Mangel die Betroffenen vor Malaria schützt, da die Malaria-Erreger während ihrer intraerythrozytären Entwicklung auf NADPH+H⁺ als Wachstumsfaktor angewiesen sind. Dieser Selektionsvorteil für heterozygote Genträger erklärt die Häufigkeit des Enzymmangels weltweit, speziell in Malaria- und ehemaligen Malariagebieten (Mittelmeerraum).

Meist ist die Aktivität des Enzyms nur geringfügig eingeschränkt. Daher treten Symptome erst dann auf, wenn Oxidanzien zu einer erhöhten Radikalkonzentration im Erythrozyten führen und der erhöhte Bedarf an NADPH+H⁺ nicht gedeckt werden kann. Dann kommt es zur **Hämolyse** mit Abnahme der Erythrozytenzahl (**Anämie**). Kompensatorisch wird die Erythropoese gesteigert, wodurch sich vermehrt Retikulozyten im Blut nachweisen lassen. Die Aktivität der Laktatdehydrogenase (LDH) im Serum ist erhöht, weil dieses Enzym aus den zerstörten Erythrozyten freigesetzt wird. Durch den massiven Verlust des Sauerstoffträgers Hämoglobin leidet der Patient unter **Abgeschlagenheit**. Der **Hämabbau** zu Bilirubin und Gallenfarbstoffen zeigt sich durch die **erhöhte Bilirubinkonzentration** im Serum. Der gesteigerte Anfall von Bilirubin ist für die gelbliche Hautverfärbung (**Ikterus**) und die **dunkle Harnfarbe** verantwortlich. Die Therapie erfolgt symptomatisch je nach Schweregrad der Hämolyse (Bettruhe bis Bluttransfusion). Die Patienten müssen auslösende Medikamente und Lebensmittel meiden.

ZUSATZTHEMEN FÜR LERNGRUPPEN

Oxidative Radikale bei der Immunabwehr

Vitamine C und E als Antioxidanzien

Häm-Abbau

→ Fall 11 Seite 11

12.1 Wie sollte die Nahrung zusammengesetzt sein? Welche Nahrungsbestandteile sind essenziell?

Hauptbestandteile der Nahrung sind Kohlenhydrate, Fette und Proteine. Sie sollten bei ausgewogener Ernährung in folgender Zusammensetzung zugeführt werden:

- Kohlenhydrate 60 %
- Fette 25 %
- Proteine 15 %

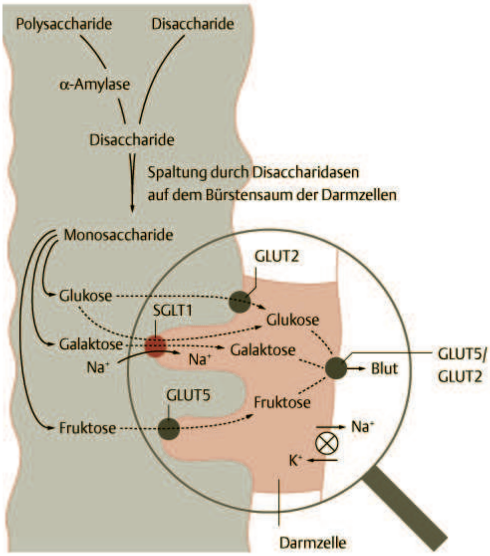
Essenzielle Nahrungsbestandteile kann der Körper nicht selbst synthetisieren, sie müssen exogen zugeführt werden. Zu den essenziellen Nahrungsbestandteilen zählen:

- essenzielle Aminosäuren (Valin, Leucin, Isoleucin, Methionin, Phenylalanin, Tryptophan, Threonin, Lysin)
- Vitamine
- die langkettigen ungesättigten Fettsäuren Linolsäure und Linolensäure
- Elektrolyte
- Spurenelemente.

12.2 Erläutern Sie, wie Kohlenhydrate verdaut und resorbiert werden!

Kohlenhydrate werden v. a. in Form von **Polysacchariden** (Glykogen, Stärke) und **Disacchariden** (Saccharose = Glukose + Fruktose; Laktose = Glukose + Galaktose) mit der Nahrung zugeführt. Damit sie von den Darmzellen aufgenommen werden können, müssen sie in **Monosaccharide** gespalten werden:

- Erste Spaltung der Kohlenhydrate erfolgt durch die α-**Amylase Ptyalin des Mundspeichels**.
- Im Dünndarmlumen wird ein Großteil der Polysaccharide durch die **Pankreas-Amylase** (α-Amylase) zu Oligosacchariden, Maltotriose und den Disacchariden Maltose und Isomaltose abgebaut.
- Weitere Spaltung der Oligo-, Tri- und Disaccharide durch im Bürstensaum des Dünndarms lokalisierte **Glykosidasen** (z. B. Maltase, Isomaltase, Saccharase, Laktase) zu Monosacchariden
- In erster Linie entstehen dabei die Monosaccharide Glukose, Galaktose und Fruktose.
- Aufnahme der Monosaccharide aus dem Darm in die Darmzellen:
  - Glukose v. a. über sekundär-aktiven Na^+-Symport (SGLT1, Sodium Glucose Transporter 1, s. Kommentar) und bei hohen Glukosekonzentrationen über Glukosetransporter (GLUT2)
  - Galaktose über sekundär-aktiven Na^+-Symport (SGLT1, s. Glukose)
  - Fruktose über Glukosetransporter (GLUT5)
- Über Glukosetransporter (GLUT5/GLUT2) gelangen die Monosaccharide aus den Darmzellen ins Pfortaderblut und damit zur Leber.



Vedauung und Resorption der Kohlenhydrate

12.3 Erläutern Sie, wie Proteine verdaut und resorbiert werden!

Nahrungsproteine müssen in ihre Bestandteile Aminosäuren oder Di- und Tripeptide zerlegt werden, damit sie von den Darmzellen aufgenommen werden können:

- Im Magen: Denaturierung, d. h. Zerstörung von Tertiär- und Quartärstruktur, der Proteine durch sauren Magensaft (HCl); dann erst Spaltung der Proteine durch **Pepsin** in kleinere Bruchstücke (Peptide) möglich.
- Im Duodenum werden die Peptide durch Proteasen (Peptidasen) des **Pankreassekrets** in noch kleinere Peptide und Aminosäuren gespalten

➜ Fall 12 Seite 12

- Die **Endopeptidasen** Trypsin und Chymotrypsin spalten Peptide **innerhalb der Aminosäurekette**; Trypsin v. a. an der C-Seite von Arginin- und Lysin-Resten; Chymotrypsin v. a. an Stellen, wo die aromatischen Aminosäuren Tyrosin, Tryptophan und Phenylalanin sowie die aliphatische Aminosäure Leucin vorkommen.
- Die **Exopeptidase Carboxypeptidase** spaltet Aminosäuren **vom C-Terminus** der Peptide ab.

- Die **Exopeptidase Aminopeptidase** (Dipeptidase) der **Dünndarmmukosa** spaltet Aminosäuren vom **N-Terminus** der Peptide ab.
- Aufnahme von **Aminosäuren** in die Darmzellen durch **sekundär-aktiven Na+-Symport**
- Aufnahme von **Di- und Tripeptiden** in die Darmzellen durch **H^+-gekoppelten Symport**; in Darmzellen größtenteils weitere Spaltung in einzelne Aminosäuren
- Durch verschiedene Uniporter in der basolateralen Membran der Darmzellen gelangen die Aminosäuren schließlich ins Blut.

Kommentar

Nahrungsbestandteile und Energiegewinnung: Die drei Hauptbestandteile der Nahrung sind Kohlenhydrate, Fette und Proteine; daneben gibt es eine Reihe weiterer wichtiger Nahrungsbestandteile (s. Antwort zur Frage 12.1). **Glukose** (Grundbaustein der Kohlenhydrate) und **Triacylglycerine** (Triglyzeride; Hauptbestandteil der Nahrungsfette) werden v. a. zur **Energiegewinnung** genutzt. **Aminosäuren** (Bausteine der Proteine) werden in erster Linie **für den Aufbau körpereigener Proteine** (z. B. Enzyme, Hormone) verwendet. Sie können aber auch zur Energiegewinnung genutzt werden. Durch Oxidation („Verbrennung") kann man den Energiegehalt (**Brennwert**) der Nahrungsstoffe ermitteln. Den **physikalischen Brennwert** erhält man, wenn man die Nahrungsstoffe vollständig in einem Kalorimeter verbrennt. Der **biologische Brennwert** gibt den Energiegewinn bei vollständiger Oxidation eines Stoffes im Körper an (s. Tab.). Der Brennwert wird in Kilojoule (kJ) angegeben; weitverbreitet ist noch die Angabe in Kilokalorien (kcal), es gilt folgender Umrechnungswert: 1 kcal = 4,187 kJ. Auch Alkohol (Ethanol) ist ein Energieträger, dessen Brennwert 29,7 kJ/g (7,1 kcal) beträgt. Bei Proteinen ist der tatsächliche (physikalische) Brennwert höher als der physiologische. Ursache ist, dass beim Abbau der Proteine neben CO_2 und H_2O auch Harnstoff entsteht. Harnstoff ist noch energiereich, kann vom menschlichen Körper aber nicht weiter abgebaut werden.

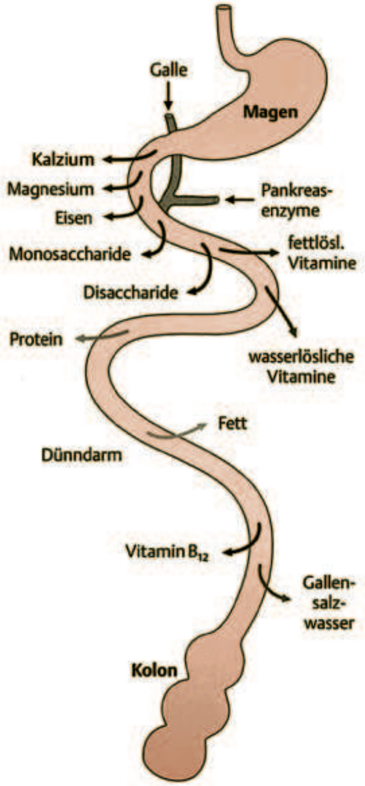
Brennwerte der drei Hauptnährstoffklassen und des Ethanols

Nährstoff	Physikalischer Brennwert	Biologischer Brennwert
Kohlenhydrate	17,6 kJ/g (4,2 kcal)	17,2 kJ/g (4,1 kcal)
Fette	38,9 kJ/g (9,3 kcal)	38,9 kJ/g (9,3 kcal)
Proteine	23 kJ/g (5,5 kcal)	17 kJ/g (4,1 kcal)
Ethanol	30 kJ/g (7,2 kcal)	30 kJ/g (7,2 kcal)

Verdauung und Resorptionsorte: Der Verdauungsprozess beginnt bereits im Mund, wenn feste Nahrung zerkaut und mit Speichel vermischt wird. Pro Tag werden von den Speicheldrüsen 1–1,5 l Speichel gebildet. **Speichel** besteht zu 99,5 % aus **Wasser**; daneben enthält er **Muzine**, **Abwehrstoffe** (z. B. Immunglobulin A, Lysozym) und Enzyme (**Amylase Ptyalin zur Kohlenhydratspaltung**). Durch die im Speichel enthaltenen Muzine wird die Nahrung gleitfähig gemacht und damit für den Transport durch den Ösophagus vorbereitet. **Im Magen** erfolgt die **Denaturierung von Proteinen** und die **Emulgation von Fetten**, gleichzeitig werden diese Substanzen teilweise schon **in kleinere Bruchstücke gespalten**. Vom Magen wird der Speisebrei (Chymus) portionsweise in den Dünndarm weitergegeben. **Im oberen Dünndarm** (Jejunum) spalten Enzyme des Pankreassafts **Kohlenhydrate, Fette und Proteine in resorbierbare Bestandteile**. Die **Fettverdauung erfolgt in Anwesenheit von Gallensäuren**. Der größte Teil der Nahrungsbestandteile ist am Ende des Jejunums bereits resorbiert, lediglich Vitamin B_{12} und Gallensäuren werden erst im Ileum aufgenommen. Im Kolon werden noch Wasser und Elektrolyte resorbiert.

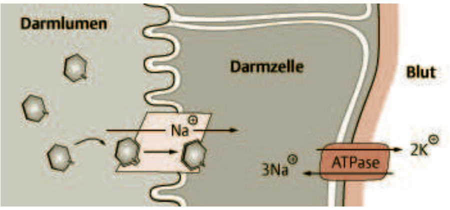
Die Aufnahme vieler Nahrungsbestandteile in die Darmzellen erfolgt durch **sekundär-aktiven Na^+-Symport**. Treibende Kraft für diesen Transportprozess an der Darmschleimhaut ist die Na^+-K^+-ATPase in der basolateralen Memb-

➜ Fall 12 Seite 12



Resorptionsorte

ran der Darmzellen. Diese pumpt Natrium aus den Darmzellen ins Blut, dadurch wird ein starker elektrochemischer Na^+-Gradient zwischen Darm und Darmzelle aufgebaut. Natrium gekoppelt mit verschiedenen Nahrungsbestandteilen gelangt nun in die Darmzelle.



Aufnahme von Nahrungsbestandteilen durch sekundär-aktiven Na+-Symport

Verdauung und Resorption der Kohlenhydrate: s. Antwort zur Frage 12.2. Verwertbare Kohlenhydrate der Nahrung sind die α-**glykosidisch** verknüpften Polysaccharide **Stärke** und **Glykogen**. β-glykosidisch verbundene Polysaccharide wie Zellulose können im Darm nicht gespalten werden. Sie werden unverdaut ausgeschieden und dienen als Ballaststoffe.

Verdauung und Resorption der Proteine: s. Antwort zur Frage 12.3.

Mukoviszidose: Die Mukoviszidose (Syn. zystische Fibrose) ist eine autosomal-rezessiv erbliche Erkrankung. Ursache ist eine Mutation im sog. CFTR-Gen, die zu einer **fehlerhaften Bildung eines Chloridkanals im Epithel exokriner Drüsen** führt. Die Sekretion von Chlorid ist vermindert oder aufgehoben, in der Folge werden auch weniger Natrium und Bikarbonat sezerniert. Der Mangel an Elektrolyten im Sekret führt dazu, dass der osmotische Druck zu niedrig ist und somit zu wenig Wasser in die Sekrete gelangt. Diese werden dadurch **sehr zähflüssig** und **verstopfen die Ausführungsgänge der Drüsen**. Als Reaktion auf diese Verstopfung kommt es zu wiederholten Infektionen v. a. in der Lunge (bronchopulmonale Infektionen). Auch das Pankreas wird durch die Verlegung der Gänge hochgradig geschädigt, es kann nur unzureichend Verdauungsenzyme ausschütten. Durch die fehlenden Verdauungsenzyme kommt es zu ungenügender Verdauung und Resorption aller Nahrungsbestandteile. Die Patienten leiden unter Bauchschmerzen und voluminösen, fettigen Stühlen. Durch die mangelnde Aufnahme von Vitaminen und Nährstoffen kommt es zu einer Gedeihstörung.

ZUSATZTHEMEN FÜR LERNGRUPPEN

Struktur und Eigenschaften von Kohlenhydraten (z. B. Grundbausteine, glykosidische Bindung

Verdauung und Resorption von Fetten

➜ Fall 12 Seite 12

13.1 Aus welcher Ausgangssubstanz werden die Katecholamine gebildet, welche Zwischenprodukte entstehen dabei?

Phenylalanin → **Tyrosin** → Dopa → Dopamin → Noradrenalin → Adrenalin

13.2 Nennen Sie Wirkungen, die Katecholamine über α_1-, α_2-, β_1- und β_2-Rezeptoren auslösen! Welche Second Messenger und G-Proteine sind an der Signalvermittlung jeweils beteiligt?

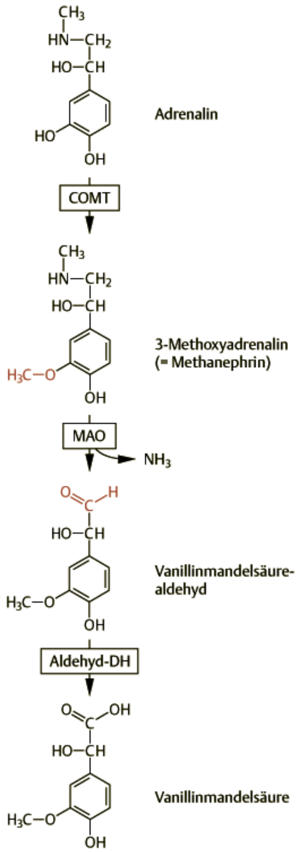
s. Tabelle

Wirkungen der Katecholamine über die verschiedenen Rezeptoren

Rezeptor	α_1	α_2	β_1	β_2
Second Messenger	IP_3, DAG (G_q)	cAMP ↓ (G_i)	cAMP ↑ (G_s)	cAMP ↑ (G_s)
Wirkung	Kontraktion glatter Muskulatur (Gefäße, Sphinkter, Bronchien, Myometrium) Mydriasis (Erweiterung der Pupille)	ZNS: Dämpfung, Blutdrucksenkung, Bradykardie Insulinsekretion ↓	Herz: Sinusfrequenz ↑ (positiv chronotrop), Kontraktionskraft ↑ (positiv inotrop), Erregungsleitung ↑ (positiv dromotrop), Erregbarkeit ↑ (positiv bathmotrop) Niere: Reninsekretion ↑	Relaxation glatter Muskulatur (Gefäße, Bronchien, Myometrium, Harnblase) Glykogenolyse ↑ (Leber und Muskulatur) Lipolyse ↑

13.3 Wie werden die Katecholamine abgebaut? Welche Metabolite sind im Urin nachweisbar?

- **1. Schritt:** Methylierung einer OH-Gruppe durch die Katecholamin-O-Methyl-Transferase (**COMT**). Methylgruppendonator der Reaktion ist **S-Adenosylmethionin (SAM)**. Es entstehen die Zwischenprodukte **Metanephrin** (3-Methoxyadrenalin) und **Normetanephrin** (3-Methoxynoradrenalin).
- **2. Schritt:** Die Monoaminoxidase (**MAO**) wandelt die Verbindungen in einen Aldehyd um (oxidative Desaminierung). Dieses wird durch die Aldehyd-Dehydrogenase (Aldehyd-DH) anschließend zu **Vanillinmandelsäure** (3-Methoxy-4-Hydroxymandelsäure) oxidiert.
- Im Urin werden die (Nor-)Metanephrine sowie die Vanillinmandelsäure nachgewiesen.



Abbau der Katecholamine am Beispiel von Adrenalin

!!! **13.4 Welche Wirkungen hat ein β_1-selektiver Blocker?**

- β-Blocker verdrängen die Katecholamine von deren Rezeptoren und verringern somit die sympathoadrenerge Stimulation.
- β_1-Rezeptoren befinden sich v. a. am Herzen (s. Antwort zur Frage 13.2) → β_1-selektive Blocker wirken daher v. a. am Herzen, und

➜ Fall 13 Seite 13

zwar **negativ chronotrop, inotrop, dromotrop und bathmotrop**; im Gegensatz zu unselektiven β-Blockern wirken sie weniger stark auf β_2-Rezeptoren und haben damit auch weniger Nebenwirkungen.

Kommentar

Synthese der Katecholamine: Katecholamine werden in den Zellen des **Nebennierenmarks** und in **postganglionären sympathischen Neuronen** gebildet. Sie werden aus der aromatischen Aminosäure **Tyrosin** synthetisiert, die aus Phenylalanin entstehen kann. Tyrosin wird durch die tetrahydrobiopterinabhängige Tyrosinhydroxylase in **Dopa** (Dihydroxyphenylalanin) umgewandelt. Die Dopa-Decarboxylase decarboxyliert Dopa zu **Dopamin**. Durch die Dopamin-β-Hydroxylase entsteht aus Dopamin **Noradrenalin** (NA). Noradrenalin wird schließlich durch das Enzym Phenylethylamin-N-Methyltransferase zu **Adrenalin** methyliert. Methylgruppendonator dieser Reaktion ist S-Adenosylmethionin (SAM).

Gespeichert werden die Katecholamine in Sekretgranula. Nach Stimulation durch nervale Reize werden sie per Exozytose freigesetzt.

Wirkungen der Katecholamine: Katecholamine entfalten ihre Wirkung über α- und β-Rezeptoren. Während **Noradrenalin** in erster Linie an **α- und β_1-Rezeptoren** bindet, entfaltet **Adrenalin** seine Wirkung über **alle Rezeptorsubtypen**. Alle Katecholaminrezeptoren sind an G-Proteine gekoppelt:

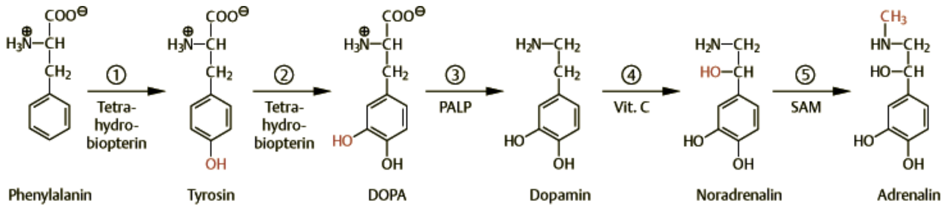
- Bei Stimulation des **α_1-Rezeptors** wird ein **G_q-Protein** aktiviert. Dies führt zur Aktivitätszunahme der Phospholipase C, daraus resultiert ein **Anstieg von IP3 und DAG**.
- Bei Stimulation des **α_2-Rezeptors** wird ein **inhibitorisches G-Protein** (G_i) aktiviert und dadurch der **cAMP-Gehalt in der Zelle gesenkt**.
- Bei Stimulation von **β-Rezeptoren** werden **stimulatorische G-Proteine** (G_s) aktiviert und dadurch wird der **cAMP-Gehalt in der Zelle erhöht**.

Zu den physiologischen Wirkungen, die über die einzelnen Rezeptoren entfaltet werden s. Antwort zur Frage 13.2.

Abbau der Katecholamine: s. Antwort zur Frage 13.3.

β-Rezeptorantagonisten (β-Betablocker): Sympatholytika, wie α- und β-Rezeptorantagonisten (Syn. α- und β-Blocker), hemmen die Sympathikuswirkung, indem sie relativ selektiv die verschiedenen Rezeptortypen blockieren. Sie werden in der Therapie vieler **Herzkrankheiten** (z. B. Herzinsuffizienz, koronare Herzkrankheit [KHK]) und des **Bluthochdrucks** (arterielle Hypertonie) eingesetzt. Insbesondere β-Blocker, die selektiv β_1-Rezeptoren blockieren (sog. kardioselektive β-Blocker oder β_1-selektive Blokker), haben einen günstigen Einfluss auf die Senkung des Blutdrucks. Über die Besetzung der β_1-Rezeptoren am Herzen senken sie Herzfrequenz, Erregbarkeit, Kontraktionskraft und damit Sauerstoffverbrauch des Herzens. Allerdings ist der Begriff kardioselektiv irreführend, da in höheren Konzentrationen auch β_2-Rezeptoren besetzt werden (s. Antwort zur Frage 13.4). Bekannte kardioselektive β-Blocker sind Metoprolol und Atenolol.

Unerwünschte Wirkungen der β-Blocker ergeben sich ebenfalls aus der Aufhebung der Sympathikuswirkung:



Synthese der Katecholamine. Beteiligte Enzyme: (1) Phenylalaninhydroxylase (2) Tyrosinhydroxylase (3) Dopa-Decarboxylase (4) Dopamin-β-Hydroxylase (5) Phenylethylamin-N-Methyltransferase

➜ Fall 13 Seite 13

- Durch verzögerte Erregungsleitung von den Vorhöfen auf die Ventrikel (negativ dromotrope Wirkung) kann es zu Vorhof-Ventrikel-Überleitungsstörungen bis hin zu AV-Blocks kommen.
- Durch Senkung der Herzfrequenz (negative chronotrope Wirkung) kann es zur Bradykardie kommen.
- Durch verminderte Relaxation der glatten Muskulatur kann eine Bronchokonstriktion ausgelöst werden; obstruktive Atemwegserkrankungen (z. B. Asthma bronchiale) können dadurch verstärkt werden. Daher sind obstruktive Atemwegserkrankungen eine Kontraindikation für den Einsatz von β-Blockern.

ZUSATZTHEMEN FÜR LERNGRUPPEN

Signalkaskaden im cAMP- und IP_3/DAG-Weg

Aufgaben von S-Adenosylmethionin im Stoffwechsel

Herzrhythmusstörungen (z. B. AV-Block, Bradykardie, Tachykardie)

Direkte Sympathomimetika und ihr Einsatz in der Medizin

14 Vitamin A

14.1 Zählen Sie Buchstabenkürzel und Trivialnamen der fettlöslichen Vitamine auf.

Übersicht über die fettlöslichen Vitamine

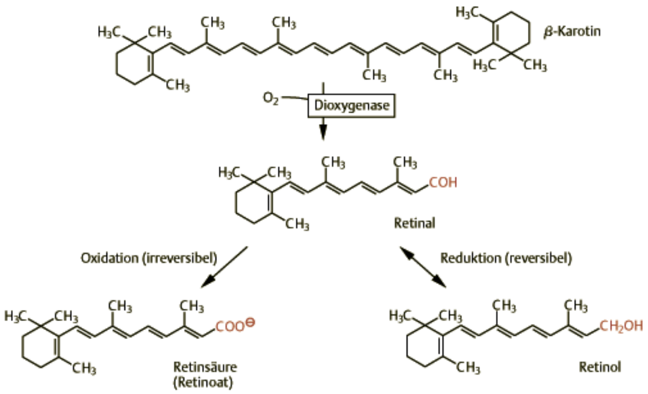
Vitamin (Trivialname)	Aktive Form	Funktion(en)	Vorkommen
Vitamin A (Retinol)	Retinol Retinal Retinsäure	Epithelschutz Sehvorgang Entwicklung	Fisch; als Provitamin in vielen Pflanzen (β-Karotin), z. B. Karotten
Vitamin D (Kalziferol)	1,25-Dihydroxycholekalziferol (Kalzitriol, Vitamin-D-Hormon)	Hormon des Kalziumstoffwechsels	Lebertran, Eier, Leber, Milch, Synthese aus Cholesterin
Vitamin E (Tokopherol)	Tokopherol-Hydrochinon	Oxidationsschutz ungesättigter Fettsäuren (lipophiles Antioxidans)	Getreidekeime, Pflanzenöle
Vitamin K (Phyllochinon)	Difarnesylnaphtochinon	Koenzym bei Carboxylierungen von Gerinnungsfaktoren	Tierisches Gewebe, Gemüse, Bildung durch Darmbakterien

14.2 In welcher Form wird Vitamin A meist aufgenommen? Wie wird es umgewandelt und gespeichert?

- Aufnahme von Vitamin A meist in Form des **Provitamins β-Karotin** (mit Hilfe von Gallensäuren in die Darmzellen)
- Spaltung von β-Carotin in **zwei Moleküle Retinal** durch das Enzym Dioxygenase
- Transport von Retinal mithilfe von Chylomikronen zur Leber
- In der Leber **Reduktion** von Retinal zu **Retinol** und **Veresterung** von Retinol mit Palmitinsäure (eine C_{16}-Fettsäure) zu Retinylpalmitat. Speicherung von Vitamin A als **Retinylpalmitat** in den Ito-Zellen der Leber.
- Durch Oxidation entsteht aus Retinal die Retinsäure

➜ Fall 14 Seite 14

Umwandlung von β-Karotin in Retinal, Retinol und Retinsäure



14.3 Welche Funktionen übernimmt Vitamin A?

Retinol ist die Muttersubstanz der Vitamin-A-Derivate (Retinoide), zu denen auch Retinal und Retinsäure zählen. Sie haben folgende Funktionen:

- **Retinol:** dient dem **Schutz von Epithelien**
- **Retinal:** beteiligt am **Sehvorgang** (s. Antwort zur Frage 14.4)
- **Retinsäure:** beeinflusst die Expression von Genen und hat Einfluss auf **Entwicklung** und Wachstum

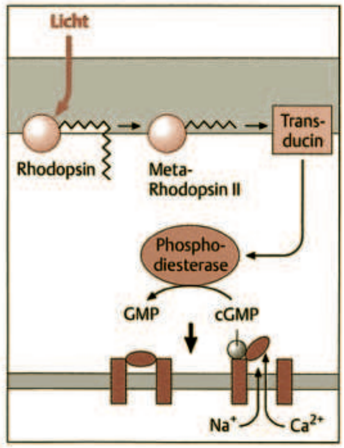
14.4 Erläutern Sie den Sehvorgang!

- Die Sinneszellen des Auges (Photorezeptoren: Stäbchen und Zapfen) enthalten in ihren Außensegmenten den Sehfarbstoff Rhodopsin.
- **Rhodopsin** besteht aus Retinal (genauer gesagt: **11-cis-Retinal**) und dem Membranprotein **Opsin**; Rhodopsin ist photosensibel, d. h. ein Lichtreiz setzt eine Reaktion in Gang (s. u.).
- Im **Ruhezustand** (**Dunkeln**) **ist Rhodopsin inaktiv**:
  - Dadurch liegt eine hohe cGMP-Konzentration in den Photorezeptoren vor.
  - Dies führt zur Öffnung von Ionenkanälen und damit einer Zunahme der Na^+- und Ca^{2+}-Konzentration in den Photorezeptoren.
  - Die Photorezeptoren **depolarisieren** und fördern dadurch die Glutamatfreisetzung.
  - Durch Glutamat wird das „Dunkelsignal“ an bipolare Zellen (2. Neurone der Sehbahn) weitergegeben.
- Bei **Lichtreiz wird Rhodopsin aktiviert**, es wird eine G-proteingekoppelte Signalkaskade in Gang gesetzt:
  - 11-cis-Retinal wird durch eine Konformationsänderung in all-trans-Retinal umgewandelt.
  - Über mehrere Zwischenschritte entsteht dadurch aus Rhodopsin aktives Rhodopsin (Metarhodopsin II).
  - Metarhodopsin II aktiviert Transducin, ein G-Protein in den Photorezeptoren.
  - GDP wird gegen GTP an der α-Untereinheit des Transducins ausgetauscht.
  - Die GTP-gebundene α-Untereinheit spaltet sich von der β- und γ-Untereinheit ab und aktiviert eine cGMP-Phosphodiesterase (PDE).
  - PDE spaltet cGMP in GMP, dadurch nimmt die cGMP-Konzentration ab.
  - Es schließen sich die Ionenkanäle, die zuvor durch den hohen cGMP-Gehalt offengehalten wurden, und die Na^+- und Ca^{2+}-Konzentration in den Photorezeptoren sinkt.
  - Die Photorezeptoren hyperpolarisieren, dadurch nimmt die Glutamatfreisetzung ab.
  - Fehlt Glutamat, wird dies als „Lichtsignal“ von den bipolaren Zellen registriert.
- s. auch Abb. S. 118

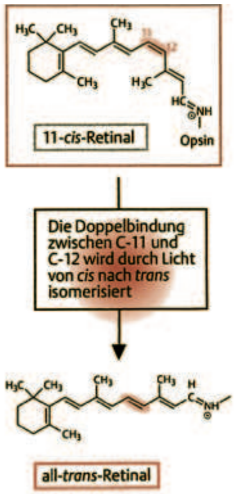
14.5 Welches ist das erste Symptom bei Vitamin-A-Mangel?

Nachtblindheit (Hemeralopie), welche durch eine Störung des Rhodopsinaufbaus bedingt ist.

➜ Fall 14 Seite 14



Signaltransduktion in den Photorezeptoren



Bei Belichtung Konformationsänderung des 11-cis-Retinal in all-trans-Retinal

Kommentar

Vitamine (Allgemeines): Vitamine (vita = Leben) sind lebenswichtige Substanzen, die wir mit der Nahrung aufnehmen müssen. Sie werden daher als **essenzielle Nahrungsbestandteile** bezeichnet. Es gibt vier fettlösliche (lipophile) und neun wasserlösliche (hydrophile) Vitamine. Zu Funktionen und Vorkommen der fettlöslichen Vitamine s. Antwort zur Frage 14.1. Die **fettlöslichen Vitamine A, D, E und K** werden – wie Lipide – mit Hilfe von **Gallensäuren** resorbiert.

Zu Funktionen und Vorkommen der wasserlöslichen Vitamine s. Fall 57.

Vitamin A: Es existieren drei verschiedene Derivate des Vitamin A: Retinal, Retinol und Retinsäure. Der Name der Vitamin-A-Derivate ist vom Begriff Netzhaut (**Retin**a) abgeleitet. Je nachdem welcher Rest vorliegt, wird eine Endung angehängt, die der chemischen Struktur entspricht (-**al** für Aldehyd, -**ol** für Alkohol, **-säure** für Säure). Alle Vitamin-A-Derivate enthalten **vier Isopreneinheiten**.

Zu Vorkommen s. Antwort zur Frage 14.1. Zu Aufnahme, Umwandlung und Speicherung s. Antwort zur Frage 14.2. Bei Bedarf wird aus Retinylpalmitat durch eine Esterase Retinol freigesetzt und mit Hilfe von **Retinolbindungsproteinen** zu den Geweben transportiert.

Die drei Derivate des Vitamin A erfüllen im Körper unterschiedliche Aufgaben (s. Antwort zur Frage 14.3). Retinal ist am Sehvorgang beteiligt (s. Antwort zur Frage 14.4).

Vitamin-A-Mangel: Ein Vitamin-A-Mangel durch mangelnde Vitamin-A-Zufuhr tritt heute fast ausschließlich in Entwicklungsländern auf. Die mangelnde Zufuhr führt zu einer **Störung des Rhodopsin-Aufbaus**. Erstes Mangelsymptom ist die **Nachtblindheit** (Hemeralopie). Länger andauernder Vitamin-A-Mangel kann zur **Verhornung der Hornhaut** (Kornea) führen (Xerophthalmie). Dies ist auch heute noch der häufigste Grund für Erblindung von Kindern in Entwicklungsländern (100 000–500 000 Neuerkrankungen pro Jahr). Weitere Symptome eines Vitamin-A-Mangels sind beispielsweise Verhornung von Schleimhäuten, Atrophie von Speicheldrüsen und Darmepithel, Anämie und Störungen der Spermatogenese.

ZUSATZTHEMEN FÜR LERNGRUPPEN

Struktur und Funktion der anderen fettlöslichen Vitamine

Wasserlösliche Vitamine

Regeneration von Rhodopsin beim Sehvorgang

G-proteingekoppelte Signaltransduktion

➜ Fall 14 Seite 14

15.1 Welches Enzym baut Phenylalanin im ersten Reaktionsschritt ab? Welches Koenzym ist daran beteiligt?

Phenylalanin wird durch die **Phenylalanin-Hydroxylase** abgebaut. Diese ist abhängig vom Koenzym **Tetrahydrobiopterin**.

15.2 Welche Aminosäure entsteht normalerweise im ersten Schritt beim Abbau von Phenylalanin?

Tyrosin

15.3 Welche sind das?

- Katecholamine (Dopamin, Noradrenalin, Adrenalin; s. Fall 13)
- Pigmentfarbstoff Melanin
- Schilddrüsenhormone (s. Fall 53)

15.4 Nennen Sie die Endprodukte des Phenylalaninabbaus! Ordnen Sie zu, ob es sich um glukogene und/oder ketogene Abbauprodukte handelt!

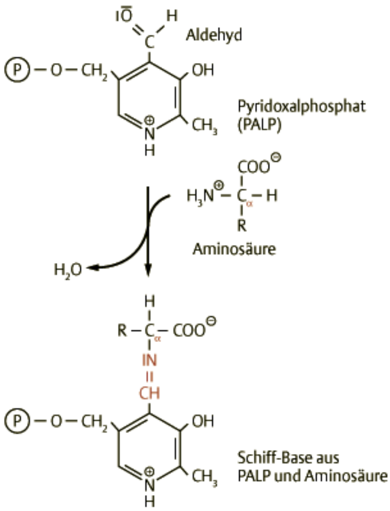
- Fumarat (glukogen)
- Acetoacetat (ketogen)

15.5 Durch welche Reaktionen wird in der Regel der Aminosäureabbau eingeleitet?

- **Transaminierung:** Übertragung der α-Aminogruppe einer Aminosäure auf eine α-Ketosäure
- **Desaminierung:** Entfernung der α-Aminogruppe
- **Decarboxylierung:** Entfernung der Carboxylgruppe

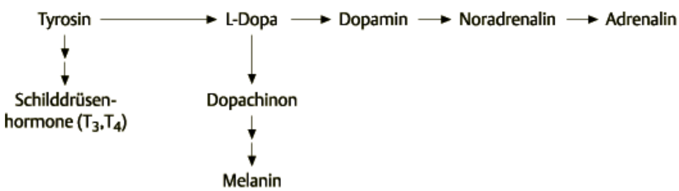
15.6 Welches Vitamin ist Koenzym von bei Transaminierungen und Decarboxylierungen von Aminosäuren? Geben Sie einen Überblick über dieses Vitamin (aktive Form, Funktion)!

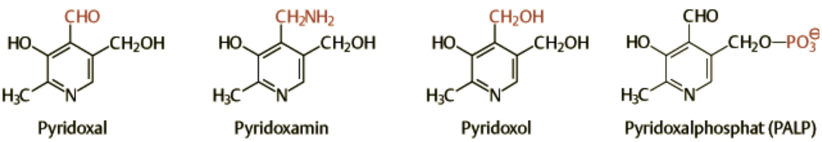
- **Vitamin B_6** (Syn. Pyridoxin, s. Abb.) spielt eine wichtige Rolle als Koenzym im Aminosäurestoffwechsel.



Bildung einer Schiff-Base zwischen der Aldehydgruppe des PALP und der Aminogruppe einer Aminosäure

Tyrosin als Ausgangssubstanz für Biosynthesen





Struktur der Vitamin-B_6-Derivate (Pyridoxal ist ein Aldehyd, Pyridoxamin ein Amin, Pyridoxol ein Alkohol) und des aktiven Vitamin B_6 (Pyridoxalphosphat, PALP)

→ Fall 15 Seite 15

- Vitamin B_6 wird mit Hilfe der Pyridoxalkinase und ATP in die aktive Form **Pyridoxalphosphat** (**PALP**) umgewandelt.
- PALP spielt v. a. bei Transaminierungs- und Decarboxylierungsreaktionen eine Rolle: Durch Bildung einer **Schiff-Base** (Aldimin mit C=N-Bindung, s. Abb. S. 119) zwischen der Aldehydgruppe des PALP und der Aminogruppe der Aminosäure werden alle Bindungen am α-C-Atom der Aminosäure „gelockert" und dadurch reaktionsbereiter, so dass dann z. B. die Carboxylgruppe abgespalten werden kann.

Kommentar

Allgemeine Schritte im Aminosäureabbau: Die meisten Aminosäuren, die im Aminosäurestoffwechsel abgebaut werden oder als Synthesevorstufen dienen, entstammen der **Proteolyse von körpereigenen Proteinen und Nahrungsproteinen**.

Eingeleitet wird der Aminosäureabbau meist durch Transaminierung, Desaminierung oder Decarboxylierung (s. Antwort zur Frage 15.5 und unten).

Nach Transaminierungen und Desaminierungen bleiben **Kohlenstoffgerüste** zurück. Diese werden in Mitochondrien unterschiedlich weiter abgebaut. Zum Schluss entstehen Moleküle,

- die in den **Zitratzyklus** eingespeist und zur **Glukoneogenese** verwendet werden können (**glukogene Aminosäuren**, s. auch Fall 41)
- oder der **Biosynthese von Fettsäuren und Ketonkörpern** dienen können (**ketogene Aminosäuren**, s. auch Fall 41).

Das beim Aminosäureabbau anfallende **Ammoniak** wird im **Harnstoffzyklus der Leber** abgebaut (s. Fall 26).

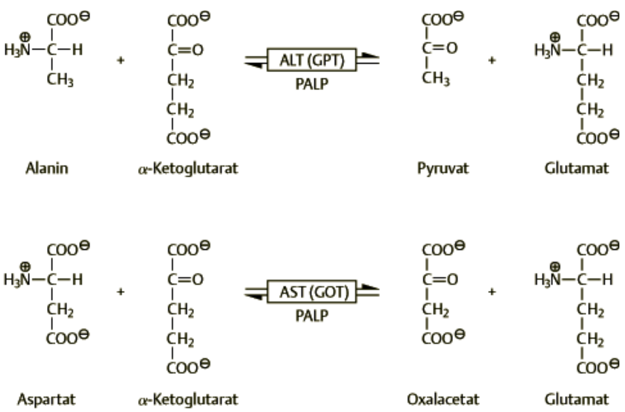
Durch Decarboxylierung einiger Aminosäuren entstehen biogene Amine (s. Fall 62).

Transaminierung: Dies ist die wichtigste Reaktion beim Abbau der Aminosäuren. In Anwesenheit des Koenzyms **Pyridoxalphosphat** (**PALP, aktives Vitamin B_6**) übertragen Aminotransferasen **Aminogruppen von Aminosäuren auf α-Ketosäuren**. Aus der Aminosäure entsteht dadurch eine α-Ketosäure, aus der ursprünglichen α-Ketosäure wird eine Aminosäure.

Zwei wichtige Aminotransferasen sind die **Alanintransaminase** (**ALT**, früher GPT = Glutamat-Pyruvat-Transaminase) und die **Aspartattransaminase** (**AST**, früher GOT = Glutamat-Oxalacetat-Transaminase).

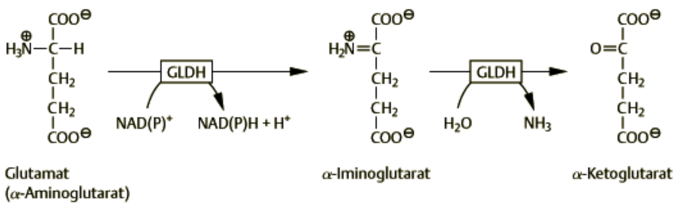
Desaminierung: Um die α-Aminogruppe abzuspalten, gibt es verschiedene Mechanismen:

1. Die oxidative Desaminierung: Durch oxidative Desaminierung wird ausschließlich **Glutamat** abgebaut, welches zuerst im Mitochondrium zur Iminosäure α-Iminoglutarat oxidiert wird. Eine Iminosäure besitzt eine C=N-Doppelbindung. Durch Hydrolyse entstehen aus α-Iminoglutarat α-Ketoglutarat und Ammo-



Transaminierung: Reaktion der Alanintransaminase (ALT) und der Aspartattransaminase (AST)

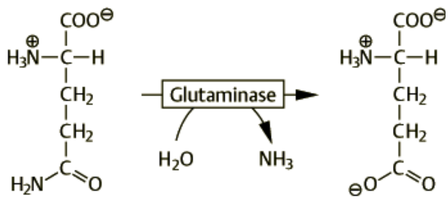
→ Fall 15 Seite 15



Oxidative Desaminierung von Glutamat

niak. α-Ketoglutarat ist Substrat des Zitratzyklus, Ammoniak wird in den Harnstoffzyklus eingespeist. Enzym beider Reaktionen ist die **Glutamat-Dehydrogenase** (GLDH), die als Koenzyme sowohl NAD^+ also auch $NADP^+$ akzeptiert.

2. Die hydrolytische Desaminierung: Durch hydrolytische Desaminierung werden Aminogruppen aus Carbonsäureamidbindungen ($CONH_2$) abgespalten. Da nur **Glutamin** und **Asparagin** Carbonsäureamidbindungen enthalten, werden nur diese beiden Aminosäuren hydrolytisch desaminiert. Glutamin ist die Aminosäure mit der höchsten Konzentration im Blut. Durch hydrolytische Desaminierung in der Leber ist es damit ein wichtiger Ammoniaklieferant für den Harnstoffzyklus.



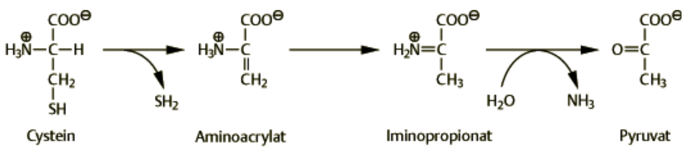
Hydrolytische Desaminierung von Glutamin zu Glutamat

3. Die eliminierende Desaminierung: Die Aminosäuren **Serin, Threonin** und **Cystein** besitzen in ihrer Seitenkette eine OH- oder SH-Gruppe. Unter Einwirkung einer Dehydratase wird Wasser oder Schwefelwasserstoff (SH_2) abgespalten. Es entsteht zunächst ein ungesättigtes Zwischenprodukt, das sich spontan in eine Iminosäure umwandelt. Die Iminosäure wird wie beim zweiten Schritt der oxidativen Desaminierung hydrolytisch in eine α-Ketosäure und Ammoniak umgewandelt. Koenzym bei der eliminierenden Desaminierung ist PALP.

Decarboxylierung: In Anwesenheit des Koenzyms PALP entfernen Aminosäurendecarboxylasen die Carboxylgruppe von Aminosäuren. Dadurch entstehen biogene Amine (s. Fall 62).

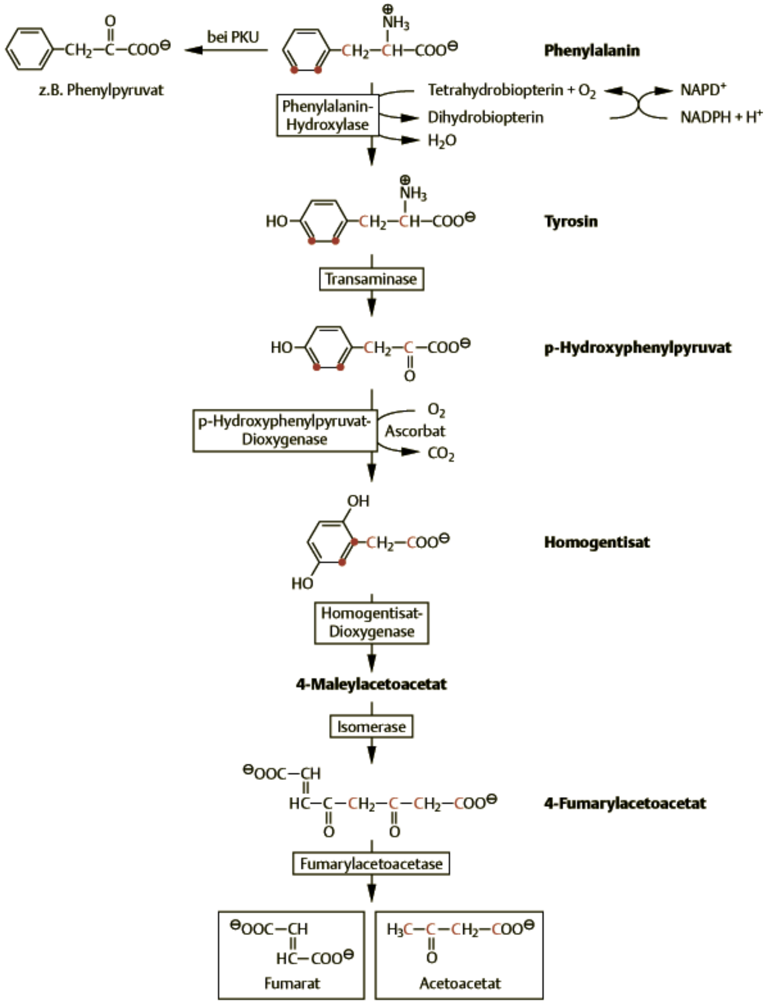
Abbau von Phenylalanin und Tyrosin: Zuerst wird Phenylalanin durch Hydroxylierung in Tyrosin umgewandelt. Enzym dieser Reaktion ist die Monooxygenase **Phenylalanin-Hydroxylase**. Sie benötigt **Tetrahydrobiopterin und** $\mathbf{NADPH{+}H^+}$ als Koenzyme. Tyrosin wird über p-Hydroxyphenylpyruvat in Homogentisat umgewandelt. Durch die **Homogentisat-Dioxygenase** entsteht unter Spaltung des aromatischen Ringes Maleylacetoacetat. Als Abbauprodukte des Phenylalanin- und Tyrosinabbaus entstehen letztlich Fumarat und Acetoacetat.

Phenylketonurie (PKU): Bei PKU ist der Abbau der Aminosäure Phenylalanin gestört. In den meisten Fällen wird die PKU durch einen Mangel an Phenylalanin-Hydroxylase (klassische PKU) ausgelöst. Die klassische PKU ist die häufigste angeborene Stoffwechselstörung des Aminosäurehaushalts. Sie wird **autosomal-rezessiv vererbt** und tritt mit einer Häufigkeit von 1:10 000 auf. Durch den Mangel an Phenylalanin-Hydroxylase kann Phenylalanin nicht oder nur unzureichend in Tyrosin umgewandelt werden. Phenylalanin wird daher über alternative Stoffwechselwege in Phenylpyruvat, Phenyllaktat und Phenylacetat umgewandelt. Die erhöhten Phenylalaninspiegel behindern den Transport anderer Aminosäuren über die Blut-Hirn-Schranke. Dies hat Myelinisierungs-



Eliminierende Desaminierung von Cystein

→ Fall 15 Seite 15



Abbau von Phenylalanin und Tyrosin (PKU = Phenylketonurie)

störungen zur Folge. Klinische Symptome entwickeln sich meist ab dem 4. Lebensmonat. Im Vordergrund steht die **geistige Retardierung**, die unbehandelt im **Schwachsinn** endet. Hinzu kommen neurologische Symptome wie Krampfanfälle und Bewegungsstörungen. Eine Pigmentarmut tritt häufig auf, weil durch die hohen Phenylalaninspiegel die Tyrosin-Hydroxylase, ein Enzym der Melaninsynthese, gehemmt wird. Durch Ausscheidung der atypischen Abbauprodukte mit dem Urin, hat dieser einen auffälligen mäusekotähnlichen Geruch.

Da die Folgen der PKU derart schwerwiegend sind, wird heute in Deutschland bei jedem Neugeborenen in den ersten Lebenstagen ein Neugeborenenscreening durchgeführt. Erfasst werden dabei die Stoffwechselerkrankungen Phenylketonurie, Galaktosämie und Hypothyreose. Stellt man einen erhöhten Phenylalaninspiegel fest, muss ausgeschlossen werden, dass dieser auf einen Tetrahydrobiopterin-Mangel zurückzuführen ist (sog. atypische PKU). Tetrahydropterin ist Koenzym der Phenylalanin-Hydroxylase. Fehlt das Koenzym, kann die Phenylalanin-Hydroxylase ebenfalls nicht arbeiten, und Phenylalanin häuft sich ebenfalls im Blut an. Da auch andere Hydroxylierungsreaktionen von Tetrahydrobiopterin abhängig sind (z. B. von Tryptophan, Tyrosin), fallen die Krankheitssymptome noch schwerwiegender aus. Insgesamt ist aber ein Tetrahydrobiopterin-Mangel sehr viel seltener.

➜ Fall 15 Seite 15

Die Therapie der PKU besteht in einer **sofortigen phenylalaninarmen Diät**, die lebenslang erfolgen muss. Vollständig kann man auf Phenylalanin nicht verzichten, da es essenziell ist. Auch die Aminosäure Tyrosin wird aufgrund der geringen Phenylalaninzufuhr essenziell und muss mit der Nahrung zugeführt werden.

ZUSATZTHEMEN FÜR LERNGRUPPEN

Biosynthese der Aminosäuren

Alkaptonurie (Krankheitsbild bei fehlender oder verminderter Homogentisat-Dioxygenase)

Melaninsynthese

16 Glykogenstoffwechsel

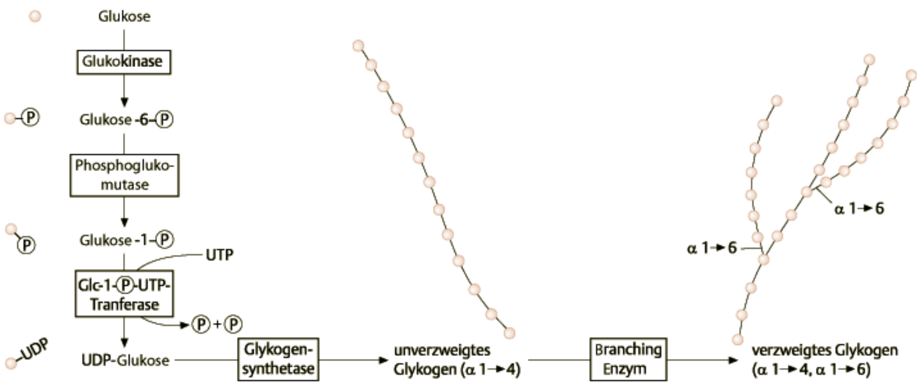
16.1 Erläutern Sie Struktur und Funktion von Glykogen!

- Stark **verzweigtes Riesenmolekül** (10^6–10^7 Dalton)
  - **Ketten aus α-1,4-**glykosidisch verknüpften Glukose-Einheiten
  - Alle 6–10 Glukosemoleküle findet sich eine α-**1,6-**glykosidisch angeknüpfte weitere α-1,4-Kette.
- **Speicherform** der Glukose:
  - In der **Leber** (max. 150 g Glykogen) zur Regulation des **Blutglukose**spiegels
  - In allen **extrahepatischen** Zellen, auch Muskelzellen (max. 250 g Glykogen) zur **Deckung des eigenen Energiebedarfs**

16.2 Wie wird Glykogen in der Leber aufgebaut?

Nach einer Mahlzeit (postprandial) bauen die Zellen aus der aufgenommenen Glukose Glykogen auf:

- ATP-abhängige Phosphorylierung von Glukose mittels **Glukokinase** zu **Glukose-6-Phosphat**
- Umwandlung von Glukose-6-Phosphat mittels **Phosphoglukomutase** in **Glukose-1-Phosphat**
- UTP-abhängige Aktivierung von Glukose-1-Phosphat mittels **Glukose-1-Phosphat-UTP-Transferase** zu **UDP-Glukose**
- UDP-Glukose ist die aktivierte Glukose, die mit einem bereits vorhandenen Glykogenmolekül (s. Kommentar) mittels **Glykogensynthetase α-1,4-glykosidisch** verknüpft wird.
- Nach ca. 10 Glukosemolekülen **Einfügen von Verzweigungen** im Glykogenmolekül mittels **Branching Enzym** (Amylo-1,4→1,6-Transglukosylase); dazu werden mindestens die 6 letzten Glukose-Einheiten einer α-1,4-Kette auf das C-Atom 6 einer benachbarten Kette übertragen (bzw. α-1,6-glykosidisch verknüpft)



Glykogenaufbau in der Leber

→ Fall 16 Seite 16

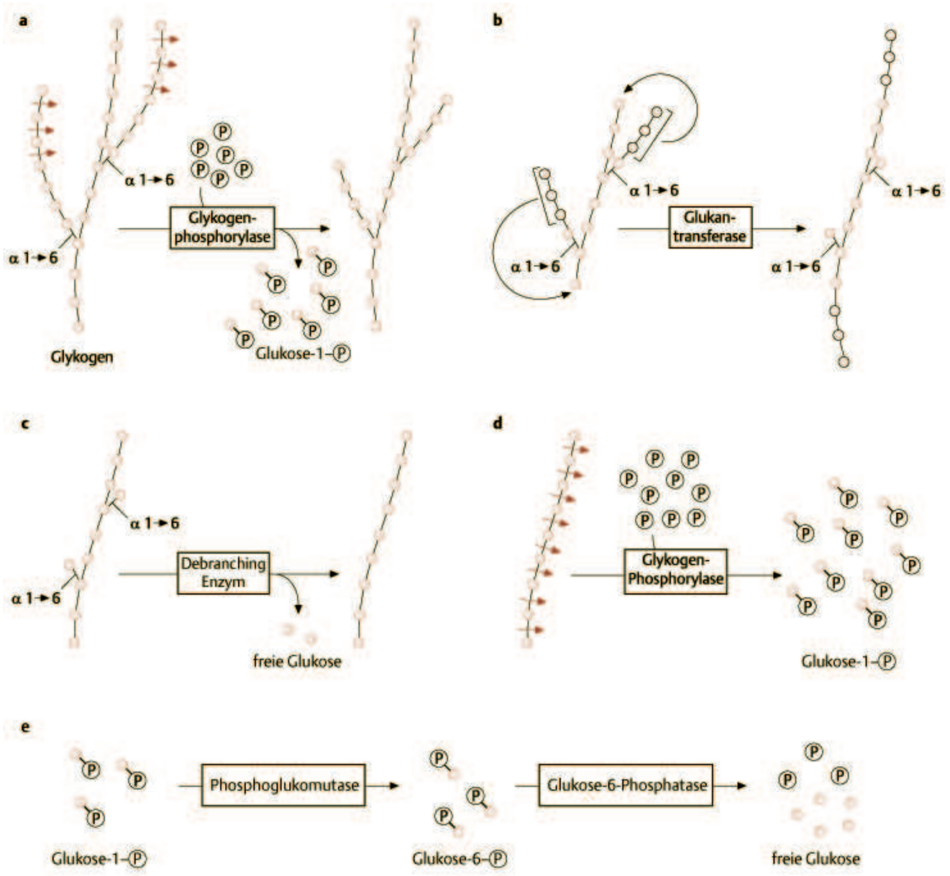
16.3 Beschreiben Sie den Glykogenabbau (Glykogenolyse) in der Leber!

Zwischen den Mahlzeiten (**Nüchtern**-Phase) wird **Glykogen** der **Leber** zu **freier Glukose** abgebaut, um den Blutglukosespiegel im Normbereich zu halten:

- Abspaltung von **Glukose-1-Phosphat** durch **Glykogenphosphorylase** (Phosphorylase α) von den **Seitenketten** des Glykogenmoleküls (bis 4 Glukoseeinheiten vor einer α-1,6-Verzweigung möglich)
- Übertragen der restlichen 3 Glukoseeinheiten auf ein anderes Glykogenmolekül in α-1,4-Bindung durch die **Glykosyl-Transferase** (1,4→1,4-Glukantransferase); nun ist die α-1,6-verknüpfte Glukose freigelegt
- **Abspaltung der α-1,6-glykosidisch** verknüpften Glukose durch das **Debranching Enzym** (α-1,6-Glukosidase); hierbei entsteht direkt **Glukose**
- Nach Abbau aller Verzweigungen wird die **unverzweigte Kette** durch die **Glykogenphosphorylase** zu **Glukose-1-Phosphat**-Einheiten abgebaut.
- Umwandlung von Glukose-1-Phosphat mittels **Phosphoglukomutase** in **Glukose-6-Phosphat**
- Umwandlung von Glukose-6-Phosphat mittels **Glukose-6-Phosphatase** in freie **Glukose**

!!! 16.4 Wie kommt es durch Mangel an Glukose-6-Phosphatase zu den Befunden Nüchtern-Hypoglykämie und vergrößerte Leber (Hepatomegalie)?

- Durch den **Glukose-6-Phosphatase-Mangel**, kann die Leber aus Glukose-6-Phosphat **nicht Glukose freisetzen** (s. Antwort zur Frage 16.3).



Glykogenabbau

→ Fall 16 Seite 16

- **Glukose-6-Phosphat** kann durch den geladenen Phosphatrest die Leberzelle **nicht** verlassen und häuft sich an.
- Der sinkende Blutglukosespiegel in den **Nüchtern**-Phasen kann durch die Leber nicht kompensiert werden → **Nüchtern-Hypoglykämie** (Unterzuckerung) mit **Schwäche** und **Apathie**.
- Da der Glykogen-Speicher kaum mobilisiert werden kann, **akkumuliert Glykogen** in den Hepatozyten, so dass eine **Hepatomegalie** (Organvergrößerung der Leber) resultiert.

Kommentar

Struktur und Funktion von Glykogen: s. Antwort zur Frage 16.1. Freie Glukose ist osmotisch aktiv. Würde sie intrazellulär in freier Form gespeichert werden, würde Wasser angezogen werden und die Zelle platzen. Daher muss sie in Form eines osmotisch inaktiven Moleküls, dem Glykogen, gespeichert werden.

Durch die verzweigte Struktur des Moleküls ist es möglich, dass an vielen Verzweigungen mehrere Abbauenzyme arbeiten können. So kann bei Bedarf schnell Glukose bereitgestellt werden.

Glykogenaufbau: s. Antwort zur Frage 16.2. Die Glukosemoleküle werden nach Aktivierung zu UDP-Glukose auf ein bereits vorhandenes Glykogenmolekül übertragen. Dieses bereits vorhandene Glykogenmolekül wird durch das Protein **Glykogenin** hergestellt, in dem es sich selbst glykosyliert und an diesen Glykosylrest weitere Glukosemoleküle anlagert. Enthält diese Kette acht Glukosereste kann die Glykogensynthetase den weiteren Aufbau der Kette übernehmen.

Glykogenolyse (Glykogenabbau): s. Antwort zur Frage 16.3. Die **Glukose-6-Phosphatase** ist ein Enzym der **Glukoneogenese** und kommt **nur** in **Leber**, Niere und Darm vor. Das Enzym ist dort am **glatten endoplasmatischen Retikulum** lokalisiert. Es sorgt für die **Translokation** von Glukose-6-Phosphat in das Lumen des endoplasmatische Retikulums. Dort erfolgt ebenfalls durch dieses Enzym die **Phosphatabspaltung** von Glukose-6-Phosphat, so dass freie Glukose entsteht. Diese kann dann die Zellen verlassen und in das Blut abgegeben werden.
Nur an den Verzweigungsstellen entsteht sofort freie Glukose – auch in den anderen Geweben (z. B. Muskelgewebe). Dieser Anteil ist relativ gering. Diese anderen Gewebe können sich daher nicht an der Regulation des Blutglukosespiegels beteiligen und nutzen Glukose-6-Phosphat für den eigenen Bedarf (z. B. Deckung des Energiebedarfs durch Glykolyse).

Regulation des Glykogenstoffwechsels: Eine genaue Regulation des Glykogenstoffwechsels ist erforderlich, um den **Blutglukosespiegel zwischen 80–120 mg/dl bzw. 4,4–6,6 mmol/l konstant zu halten**. Dies muss der Stoffwechselsituation jeweils angepasst werden:
- **Postprandial** ist genügend Glukose vorhanden, d. h. der Blutglukosespiegel ist hoch, so dass Glukose in Form von Glykogen gespeichert wird. Schlüsselenzym für den Glykogenaufbau ist die **Glykogensynthase**, die durch **Insulin** aktiviert wird.
- **Zwischen zwei Mahlzeiten** (Nüchtern-Phase) muss Glykogen zu Glukose abgebaut werden, um den Blutglukosespiegel wieder anheben zu können. Schlüsselenzym für den Glykogenabbau ist die **Glykogenphosphorylase**, die durch **Glukagon** und **Adrenalin** aktiviert wird.

Glykogenspeicherkrankheiten (Glykogenosen): Als Glykogenspeicherkrankheiten werden erbliche **Enzymdefekte des Glykogenstoffwechsels** bezeichnet. Bis heute sind ca. 17 Defekte bekannt; die meisten werden **autosomal rezessiv** vererbt. Alle führen zur **Glykogenspeicherung in der Leber**, manchmal auch im Skelettmuskel.

Bei der häufigsten Form, der Glykogenspeicherkrankheit Typ I (Syn. Morbus von Gierke), liegt ein Defekt oder Mangel der Glukose-6-Phosphatase in Leber und Niere vor. Dadurch kann Glukose nicht ans Blut abgegeben werden, wodurch es zu **Nüchtern-Hypoglykämien** kommt. Glukose-6-Phosphat staut sich zudem in Leber und Nieren an und wird verstärkt zu Glykogen aufgebaut und gespeichert. Dadurch kommt es zur **Vergrößerung von Leber (Hepatomegalie) und Nieren** (s. Antwort zur Frage 16.4).

➜ Fall 16 Seite 16

Die Therapie besteht aus einer Diät von meist langsam resorbierbaren Kohlenhydraten (z. B. Vollkornprodukte, Kartoffeln), um den Blutglukosespiegel der Patienten möglichst konstant zu halten.

ZUSATZTHEMEN FÜR LERNGRUPPEN

Glukoneogenese

17 Transkription

17.1 Welche Funktion hat die Transkription?

- Die Transkription ist der erste Schritt auf dem Weg vom Gen zum Protein.
- Bei der Transkription wird von der genetischen Information der DNA eine einzelsträngige Kopie (Messenger-RNA = **mRNA**) angefertigt. Die mRNA kann den Zellkern verlassen und die genetische Information ins Zytoplasma zu den Ribosomen transportieren, an denen die Proteinbiosynthese (Translation, s. Fall 47) erfolgt.

17.2 Erläutern Sie den Ablauf der Transkription bei Eukaryonten zur Entstehung der hnRNA (Prä-mRNA)!

Initiation (Einleitung):

- Der Initiation erfolgt an Startstellen, die **vor** den proteinkodierenden DNA-Abschnitten (Gen) liegen. Diese Startstellen werden als **Promotoren** bezeichnet. Wichtiges Element des Promotors ist die **TATA-Box**, eine thymin- und adeninreiche Region.
- An den Promotor bindet sich die **RNA-Polymerase II** mittels Hilfsproteinen, sog. **Transkriptionsfaktoren** (s. Kommentar). RNA-Polymerase II und Transkriptionsfaktoren bilden den **Initiationskomplex**.
- Am Ende der Initiation wird die RNA-Polymerase II mehrfach phosphoryliert.

Elongation (Verlängerung):

- Zerfall des Initiationskomplexes, da viele seiner Bestandteile für die Elongation nicht benötigt werden
- Lokale Entwindung und Trennung der DNA-Doppelhelix durch eine Helikase, es bildet sich eine sog. **Transkriptionsblase** (also nur in dem Bereich, in dem die RNA-Polymerase arbeitet, ist die DNA-Doppelhelix entwunden und getrennt, davor und dahinter bildet sich wieder die DNA-Doppelhelix).
- Toposisomerasen reduzieren die Spannung in der DNA und einzelstrangbindende Proteine (sog. SSB, engl. single strand binding proteins) halten die Transkriptionsblase offen (vgl. Replikation Fall 60)
- Nur ein Strang der DNA-Doppelhelix, der sog. **kodogene Strang**, wird durch die **RNA-Polymerase II in 3'-5'-Richtung abgelesen** → RNA-Synthese erfolgt in 5'-3'-Richtung (hierbei entsteht kurzzeitig eine Hybridhelix, die aus DNA und komplementärer RNA besteht).
- Die RNA-Polymerase II synthetisiert die RNA nicht aus Desoxyribonukleotiden, sondern aus den **Ribonukleosidtriphosphaten ATP**, **GTP**, **CTP** und **UTP** unter Abspaltung von 2 Phosphatresten.

Termination (Beendigung):

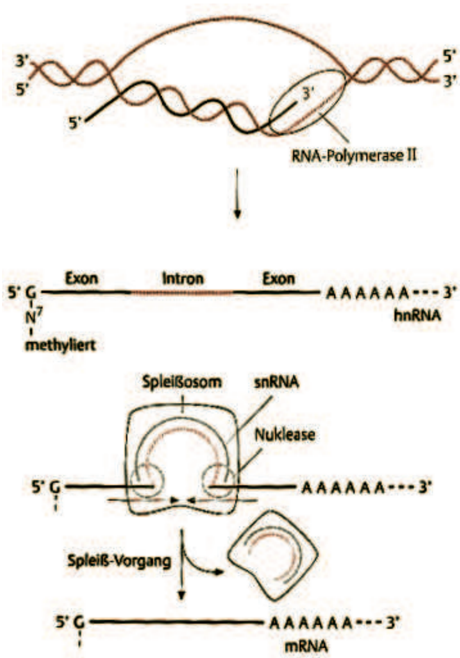
- So wie es eine Startstelle für die RNA-Polymerase II gibt, gibt es am Genende **Stoppsignale** für die RNA-Polymerase II.
- Die Termination für die RNA-Polymerase II ist aber noch nicht genau geklärt.
- Die Region, in welcher die RNA-Polymerase II die Transkription stoppt, kann relativ weit vom Gen entfernt sein.
- Die entstandene mRNA ist noch **nicht funktionstüchtig** und wird daher noch modifiziert (s. auch Antwort zur Frage 17.3):
  - Während der Transkription (kotranskriptional) durch **Capping** und **Polyadenylierung** zur **Prä-mRNA** oder **hnRNA** (heteronukleäre RNA)
  - Und nach der Transkription (posttranskriptional) durch **Spleißen** zur **„reifen" mRNA**

17.3 Was geschieht während der Prozessierung mit der hnRNA?

Prozessierung ist die Modifikation der mRNA im Zellkern, d. h. die „unreife" mRNA wird modifiziert, damit diese als „reife" mRNA den Zellkern verlassen und als Vorlage für die Proteinbiosynthese dienen kann. Zur Prozessierung gehören:

- **Capping:** Anhängen einer Cap-Struktur (am N-Atom in Position 7 [N^7] methylierter GTP-Rest) am 5'-Ende; wichtig für Initiation der

→ Fall 17 Seite 17



Transkription und Prozessierung der hnRNA

Translation (Positionierung von mRNA und Ribosom) und Schutz vor enzymatischem Abbau

- **Polyadenylierung:** Anhängen einer Poly-A-Sequenz (Poly-A-Schwanzes = 100–200 Adenylatreste) am 3'-Ende; wichtig für Initiation der Translation (Positionierung von mRNA und Ribosom) und Schutz vor enzymatischem Abbau
- **Spleißen:** Entfernen der nichtkodierenden Sequenzen (Introns) und Zusammenfügen der kodierenden Sequenzen (Exons, *Merke:* **ex**primiert Information) (s. auch Kommentar).

17.4 Welche verschiedenen Typen von RNA kennen Sie?

- **mRNA (Messenger-RNA):** dient an den Ribosomen als Vorlage für die Proteinbiosynthese
- **tRNA (Transfer-RNA):** liefert die Aminosäuren für die Translation (s. Fall 47)
- **rRNA (ribosomale RNA):** Bestandteil der ribosomalen Untereinheit
- **snRNA (small nuclear RNA, kleine Kern-RNA):** Bestandteil des Spleißosoms, spielt eine Rolle beim Spleißen der hnRNA

!!! 17.5 Wie wirkt Rifampicin?

Hemmt die RNA-Polymerase der Prokaryonten und damit deren Transkription und führt dadurch zum Tod der Prokaryonten

Kommentar

Transkription: Die Transkription ist der erste Schritt auf dem Weg von der DNA zum Protein. Ziel der Transkription ist die Herstellung einer **mRNA**, die als Vorlage für die Proteinsynthese während der Translation dient (s. Antwort zur Frage 17.1). Die Transkription kann in drei Phasen eingeteilt werden: **Initiation**, **Elongation** und **Termination** (s. Antwort zur Frage 17.2). Neben der mRNA entstehen in der Zelle auch ständig die an der Translation beteiligten rRNA und tRNA und die am Spleißen beteiligte snRNA (s. auch Antwort zur Frage 17.4). Die verschiedenen RNAs werden bei Eukaryonten durch drei unterschiedliche RNA-Polymerasen gebildet:

- **RNA-Polymerase I** synthetisiert **rRNAs**
- **RNA-Polymerase II** synthetisiert **hnRNA** (Vorläufer der mRNA = Prä-mRNA) und Vorstufen von **snRNA**
- **RNA-Polymerase III** synthetisiert **tRNA**, verschiedene **snRNAs**.

Transkriptionsfaktoren (TF): Hierbei handelt es sich um große Proteine, die für die Bildung des Initiationskomplexes zu Beginn der Transkription bei Eukaryonten eine große Bedeutung haben. Sie werden mit römischen Ziffern versehen, die für die Polymerase steht, mit der sie zusammenarbeiten (TF I bis III). Die Polymerase II arbeitet also mit den Transkriptionsfaktoren II (TFII) zusammen. Außerdem werden noch Buchstaben vergeben, um die verschiedenen Transkriptionsfaktoren spezifizieren zu können (z. B. TFIID). **TFIID** ist einer der wichtigsten Transkriptionsfaktoren für die Einleitung der Transkription. Er bindet mit einer seiner Untereinheiten, dem **TATA-Bindeprotein** (TBP), an die TATA-Box. Anschließend lagern sich weitere Transkriptionsfaktoren an, worauf dann

→ Fall 17 Seite 17

die Bindung der RNA-Polymerase II erfolgen und die Transkription endlich beginnen kann.

Spleißen: Hierunter versteht man das Herausschneiden der nichtkodierenden Sequenzen (**Introns**) und Zusammenfügen der kodierenden Sequenzen (**Exons**). Aus der „unreifen" hnRNA entsteht die „reife" mRNA. Dieser Vorgang findet im **Zellkern** in einem sog. **Spleißosom** statt. Ein Spleißosom besteht aus **snRNA** und mehreren **Proteinen**, es entstehen sog. Ribonukleoproteinkomplexe (snRNP, „snurps"). Die snRNA erkennen die Intron-Exon-Übergänge und gehen Basenpaarungen mit den Introns der hnRNA ein. Introns und snRNA stülpen sich lassoförmig aus und können nun durch Nukleasen herausgeschnitten werden.

Tuberkulose: Die Tuberkulose (Tbc) ist eine Infektionskrankheit, die durch den Erreger **Mycobacterium tuberculosis** hervorgerufen wird. Die Übertragung erfolgt durch Tröpfcheninfektion. Etwa sechs Wochen nach dem Erstkontakt mit dem Erreger kann sich die **Primärtuberkulose** entwickeln, die **meist symptomlos** verläuft. Bei Patienten mit geschwächter Immunabwehr (z. B. bei Alkoholmissbrauch, Diabetes mellitus, Mangelernährung) kann ein symptomatischer Verlauf mit leicht erhöhter Körpertemperatur, Nachtschweiß, Gewichtsverlust und Husten beobachtet werden (s. Fallbeispiel). Bei schwerem Verlauf können die Erreger auf dem Blutweg (hämatogen) Organe wie Lunge (**Lungentuberkulose**), aber auch Leber, Milz, Knochen und Nieren befallen (**Miliartuberkulose**). Anamnese, Klinik und Röntgenbild der Lunge geben Hinweise, können eine Tuberkulose aber nicht beweisen. Erst durch den Nachweis des Erregers im Bronchialsekret kann die Diagnose gestellt werden. Die Standardtherapie der Tuberkulose besteht in einer Kombination verschiedener Antibiotika über mindestens sechs Monate. Eines dieser Antibiotika ist der Transkriptionshemmstoff **Rifampicin**. Er hemmt die RNA-Polymerase der Prokaryonten und dadurch deren Transkription.

Hemmstoffe der Transkription: Hierzu zählen Antibiotika wie Gyrasehemmer, Zytostatika sowie das Gift des Knollenblätterpilzes α-Amanitin.
Gyrasehemmer (z. B. Rifampicin) hemmen sowohl Replikation (s. Fall 60) als auch Transkription von Bakterien, da sie die bakterielle Gyrase (= Topoisomerase) hemmen. Diese wird für die Bildung der Replikationsgabel und der Transkriptionsblase benötigt.
α-Amanitin hemmt die Polymerasen II und III. Vor allem die Hemmung der Transkription in Leber- und Nierenzellen ist für das schwere Krankheitsbild verantwortlich. Es kann zu Leber- und Nierenversagen kommen, welche tödlich enden können.

ZUSATZTHEMEN FÜR LERNGRUPPEN

Regulation der Transkription bei Eukaryonten

Rolle des alternativen Spleißens

Transkription bei Prokaryonten

Zytostatika, die die Transkription hemmen

18 Atmungskette (oxidative Phosphorylierung)

18.1 Welche Funktion hat die Atmungskette?

- In der Atmungskette werden die reduzierten Koenzyme (sog. Reduktionsäquivalente) **$NADH+H^+$ und $FADH_2$** aus verschiedenen katabolen Stoffwechselwegen (s. Antwort zur Frage 18.2) oxidiert, um über einen zwischengeschalteten Protonengradienten **ATP** aus ADP zu gewinnen.
- ATP ist die „Energiewährung" der Zelle, ohne die der Zellstoffwechsel zum Erliegen kommt.

➜ Fall 18 Seite 18

18.2 Nennen Sie wasserstoffliefernde Substrate der Atmungskette! Woher stammen Sie jeweils?

- Glykolyse → NADH+H^+
- Pyruvatdehydrogenase-Reaktion → NADH+H^+
- Zitratzyklus → NADH+H^+ und $FADH_2$
- β-Oxidation → NADH+H^+ und $FADH_2$

18.3 Erläutern Sie den Aufbau der Atmungskette!

- Die Atmungskette besteht aus 5 Enzymkomplexen (**Komplexe I–V**) in der **inneren Mitochondrienmembran** (IMM) und den Substraten **Ubichinon** und **Cytochrom c**, die Wasserstoff bzw. Elektronen zwischen den Komplexen übertragen (s. Tab.).
- Die Komplexe enthalten Redoxsysteme als prosthetische Gruppen (s. auch Kommentar), wie
  - Flavoproteine (FAD, FMN), die Wasserstoff aufnehmen können ($FADH_2$, $FMNH_2$)
  - Eisen-Schwefel-Zentren (FeS), in denen Eisen reduziert oder oxidiert werden kann
  - Häm (in den Cytochromen), in dem Eisen reduziert oder oxidiert werden kann
  - Kupfer (Cu), welches reduziert oder oxidiert werden kann.

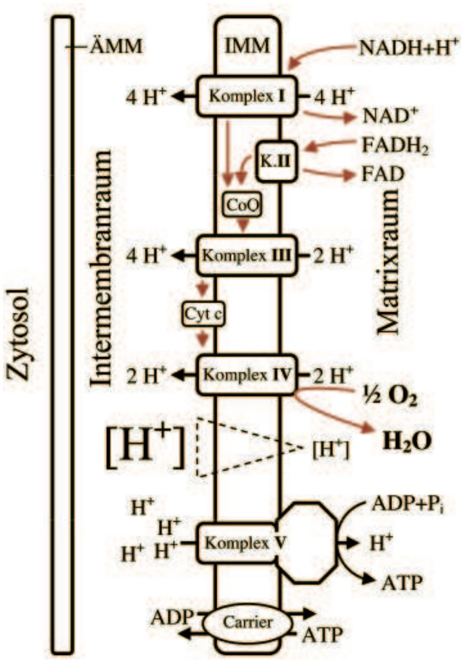
Bestandteile der Atmungskette

Bestandteil der Atmungskette	Funktion in der Atmungskette	Prosthetische Gruppen		
Komplex I (NADH-Ubichinon-Oxidoreduktase)	Elektronentransport von NADH+H^+ auf Ubichinon Aufbau eines Protonengradienten	FMN	FeS	
Komplex II (Succinat-Ubichinon-Oxidoreduktase = Succinatdehydrogenase des Zitratzyklus)	Elektronentransport von Succinat auf Ubichinon	FAD	FeS	Häm (Cyt b)
Ubichinon (Koenzym Q, CoQ)	Elektronenüberträger von Komplex I und II auf III			
Komplex III (Ubihydrochinon-Cytochrom-c-Oxidoreduktase)	Elektronentransport von Ubichinon auf Cytochrom c Aufbau eines Protonengradienten		FeS	Häm (Cyt b, Cyt c_1)
Cytochrom c (Cyt c)	Elektronenüberträger von Komplex III auf IV			Häm
Komplex IV (Cytochrom-c-Oxidase)	Elektronentransport von Cytochrom c auf Sauerstoff Aufbau eines Protonengradienten	Cu (Cu_a, Cu_b)		Häm (Cyt a, Cyt a_3)
Komplex V (F_1-F_0-ATP-Synthase)	ATP-Synthese			

18.4 Skizzieren Sie die Energiewandlung vom NADH+H^+ bis zum ATP!

- NADH+H^+ überträgt an Komplex I 2 Elektronen (e^-) in Form von Wasserstoff (H_2) und wird dabei zu NAD^+ oxidiert.
- Komplex I überträgt die 2 e^- (als H_2) auf Ubichinon (CoQ).
- Durch die bei diesen Redoxreaktionen freiwerdende Energie werden 4 Protonen (4 H^+) vom Matrix- in den Intermembranraum gepumpt.
- Ubichinon (CoQ) transportiert die 2 e^- (als H_2) zum Komplex III
- Vom Komplex III werden die 2 e^- (nun nicht mehr als H_2, sondern als freie Elektronen) auf Cytochrom c (Cyt c) übertragen.
- Durch die bei diesen Redoxreaktionen freiwerdende Energie werden 2 Protonen (2 H^+) vom Matrix- in den Intermembranraum gepumpt. Zusätzlich werden noch 2 H^+ aus H_2 (entweder aus NADH+H^+ oder $FADH_2$) in den Intermembranraum gepumpt. (Insgesamt werden also 4 H^+ in den Intermembranraum gepumpt.)
- Cytochrom c (Cyt c) wird an Komplex IV oxidiert, gibt also die 2 e^- ab.
- Komplex IV überträgt 2 e^- auf Sauerstoff (2 e^- + $^1/_2$ O_2 → O^{2-}), die Sauerstoffionen reagieren sofort mit 2H^+ zu Wasser (H_2O).
- In diesen Redoxreaktionen entsteht genügend Energie, um 2 Protonen (2 H^+) vom Matrix- in den Intermembranraum zu pumpen.
- Durch die Protonenpumpen in den Komplexen I, III und IV entsteht ein energiereicher Protonengradient über der inneren Mitochondrienmembran. Dies ist die treibende Kraft für den Fluss der Protonen in den Matrixraum zurück. Da die innere Mitochondrienmembran für H^+ undurchlässig ist, geschieht dies jedoch nur durch den Komplex V. Die dabei freiwerdende Energie wird genutzt, um eine energiereiche Säureanhydridbindung zwischen ADP und Phosphat zu knüpfen, so dass ATP im Matrixraum entsteht.

→ Fall 18 Seite 18



Atmungskette (ÄMM = äußere Mitochondrienmembran, IMM = innere Mitochondrienmembran, CoQ = Ubichinon, Cyt c = Cytochrom c)

- Austausch von ADP gegen ATP über einen Adeninnukleotid-Transporter der inneren Mitochondrienmembran (IMM) mit dem Zytosol der Zelle
- In energieverbrauchenden Reaktionen der Zelle (z. B. Na^+/K^+-ATPase) wird ATP zu ADP gewandelt.

18.5 Wie wird durch Blausäure die Atmungskette gehemmt?

- Die Cyanidionen (CN^-) der Blausäure (HCN) binden an das $\mathbf{Fe^{3+}}$ der Cytochrome der **Cytochrom-c-Oxidase** (Komplex IV).
- Fe^{3+} kann dadurch kein Elektron (e^-) mehr aufnehmen und wird in der oxidierten Form **blockiert**.
- Der **Elektronenfluss ist unterbrochen**, so dass auch keine Protonen mehr in den Intermembranraum gepumpt werden.
- Der Verlust des Protonengradienten beendet die ATP-Synthese, worauf ein zellulärer **Energiemangel** auftritt, der zum Tod der Zelle führen kann.

Kommentar

Energiegewinnung der Zellen: Zellen benötigen ständig Energie in Form von ATP für ihren Stoffwechsel. Die Energiegewinnung kann

- **ohne Sauerstoff** (**anaerob**) in der Glykolyse (**anaerobe Glykolyse**)
- oder **mit Sauerstoff** (**aerob**) in der **Glykolyse** und der angeschlossenen Endoxidation (**Pyruvatdehydrogenase-Reaktion**, **Zitratzyklus**, **Atmungskette**) erfolgen.

Während die **anaerobe Glykolyse** nur **2 ATP** pro Glukose-Molekül bereitstellt (s. Fall 27), gewinnt die Zelle im **aeroben Energiestoffwechsel 32 ATP** pro Glukose-Molekül (s. unten). Einigen Zellen wie den Erythrozyten reicht die anaerobe Glykolyse, um ihren Energiebedarf zu decken. Viele Zellen wie Nerven- und Herzmuskelzellen benötigen weitaus mehr Energie und sind daher auf einen aeroben Energiestoffwechsel angewiesen.

Funktion und Ablauf der Atmungskette: Die Atmungskette ist die **Endstrecke des aeroben Stoffwechsels** und dient der **ATP-Gewinnung**. Hierbei werden die **Elektronen der im Stoffwechsel entstandenen reduzierten Koenzyme** (Reduktionsäquivalente) **NADH+H⁺ und $\mathbf{FADH_2}$ auf Sauerstoff übertragen**. Sauerstoff wird dadurch reduziert ($^1/_2\, O_2 \rightarrow O^{2-}$) und reagiert mit Protonen ($2H^+$) zu Wasser (H_2O). Diese Reaktion entspricht formal der Knallgasreaktion. Damit in der Zelle diese explosive Reaktion nicht stattfindet, wird die Oxidationsenergie stufenweise durch verschiedene Redoxsysteme (Komplexe I, III und IV) in einen **Protonengradienten** gewandelt. Der Protonengradient ermöglicht am Komplex V die **Synthese von ATP**. Zur ATP-Synthese aus NADH+H^+ s. Antwort zur Frage 18.4. Alternativ kann ATP auch aus $\mathbf{FADH_2}$ gewonnen werden. Die Elektronen von $FADH_2$ werden auf **Ubichinon** übertragen:

- von **Komplex II**, wenn die Elektronen des $FADH_2$ von **Succinat** stammen. (*cave:* Der Komplex II ist nicht am Aufbau des Protonengradienten beteiligt.)

➜ Fall 18 Seite 18

- durch ein **elektronenübertragendes Flavoprotein** (ETF), wenn die Elektronen des $FADH_2$ aus der β-**Oxidation** stammen.

Der weitere Ablauf entspricht dem bei Antwort zur Frage 18.4 dargestelltem: Ubichinon überträgt die Elektronen auf Komplex III usw.

Bestandteile der Atmungskette: s. Antwort zur Frage 18.3. **Redoxreaktionen** ermöglichen den **Elektronentransport** durch die Komplexe I–IV bis zum Sauerstoff. Aufnahme (Reduktion) oder Abgabe (Oxidation) von Wasserstoff ($H_2 = 2H^+ +$ **2** e^-) bzw. einzelnen Elektronen (e^-) würde die Enzymproteine der Komplexe denaturieren und funktionell beeinträchtigen. Für diese Aufgabe enthalten die Komplexe **Redoxsysteme** als **prosthetische Gruppen** (FAD, FMN, Eisen-Schwefel-Zentren, hämgebundenes Eisen in den Cytochromen, Kupfer). Ein Redoxsystem kann durch Aufnahme oder Abgabe von Elektronen verschiedene Oxidationsstufen annehmen. Metallionen wie Eisen (**Fe^{3+}** [oxidiert] + **1** e^- → **Fe^{2+}** [reduziert]) und Kupfer (Cu^{2+}/Cu^{3+}) sind daher geeignete Redoxsysteme.

Energiegewinn der Atmungskette: Pro Reduktionsäquivalent ($NADH+H^+$ oder $FADH_2$) fließen **zwei Elektronen** durch die Atmungskette, die unter Wasserbildung (H_2O) mit genau einem Sauerstoffatom (**O** bzw. $^1/_2\ O_2$) reagieren. Obwohl also an der Atmungskette für ein $NADH+H^+$ oder ein $FADH_2$ jeweils ein Molekül H_2O gebildet wird, unterscheiden sie sich im Energiegewinn. Ursache ist, dass das Redoxpotenzial der Komplexe von Komplex I nach Komplex IV zunimmt, d. h. dass die Elektronen auch nur in dieser Richtung transportiert werden können. Daher kann $FADH_2$ die Protonenpumpe in Komplex I nicht antreiben, so dass für die beiden Reduktionsäquivalente unterschiedlich viele Protonen über die innere Mitochondrienmembran gepumpt werden: **10 H^+ pro $NADH+H^+$** und **6 H^+ pro $FADH_2$**.

Um ein neues ATP zu bilden, müssen vier Protonen aus dem Intermembranraum zurück in den Matrixraum fließen: drei Protonen, um die **ATP-Synthase** anzutreiben, und ein Proton für den elektroneutralen Transport von Phosphat (P_i) (**$4H^+$ pro ATP**).

Der **P/O-Quotient** beschreibt das Verhältnis von ATP-Bildung zu verbrauchtem Sauerstoffatom (O bzw. $^1/_2\ O_2$) bzw. gebildetem Wasser (H_2O). Für **$NADH+H^+$** liegt er bei **2,5** ($10\ H^+/4\ H^+$ = 2,5 ATP/$NADH+H^+$) und für **$FADH_2$** bei **1,5** ($6\ H^+/4\ H^+$ = 1,5 ATP/$FADH_2$).

Aus den P/O-Quotienten lässt sich der komplette ATP-Gewinn für die aerobe Oxidation von **Glukose** zu CO_2 und H_2O berechnen:

- **Aerobe Glykolyse:** 2 ATP + 2 $NADH+H^+$ (= 2 ATP + 2 * 2,5 ATP = **7 ATP**)
- **+ Pyruvatdehydrogenase-Reaktion:** 2 $NADH+H^+$ (= 2 * 2,5 ATP = **5 ATP**)
- **+ Zitratzyklus** = 2 GTP (=ATP) + 6 $NADH+H^+$ + 2 $FADH_2$ (= 2 ATP + 6 * 2,5 ATP + 2 * 1,5 ATP = **20 ATP**)
  = **32 ATP**.

Blausäurevergiftung: Blausäure kommt z. B. in **Schädlingsbekämpfungsmitteln** vor oder kann bei **Verbrennung von Kunststoffen** entstehen. Blausäure riecht nach Bittermandeln. Die Cyanidionen (CN^-) der Blausäure (HCN) blockieren die Atmungskette v. a. auf Stufe der **Cytochrom-c-Oxidase** (Komplex IV), indem sie sich an das dreiwertige Eisen im Häm der Cytochrome binden (s. Antwort zur Frage 18.5). Die Atmungskette und damit die Sauerstoffausschöpfung aus dem Blut durch die Zellen sind gehemmt. Daher behält das venöse, sonst eher dunkelrote Blut die hellrote arterielle Farbe – der Patient sieht **rosig** aus. Es kommt zum **sog. inneren Ersticken**. Die Zellen des Nervengewebes sind auf einen aeroben Energiestoffwechsel angewiesen und reagieren besonders empfindlich auf den akuten zellulären Energiemangel. Zerebrale Krampfanfälle und Bewusstlosigkeit und letztendlich der Tod sind die Folge.
Der Patient muss schnell aus dem Gefahrenbereich entfernt und mit Sauerstoff beatmet werden sowie ein Gegengift (Antidot) erhalten.

ZUSATZTHEMEN FÜR LERNGRUPPEN

Elektrochemische Spannungsreihe

Weitere Hemmstoffe der Atmungskette

Entkopplung der Atmungskette durch Thermogenin

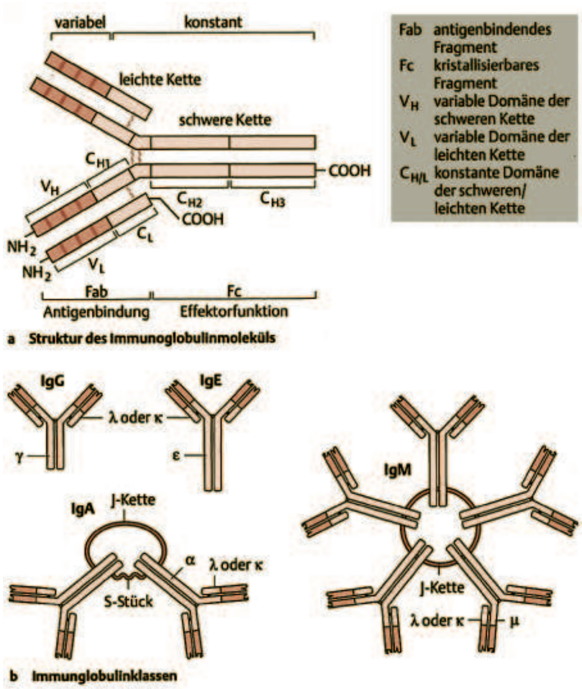
→ Fall 18 Seite 18

19.1 Welche Funktionen haben B-Lymphozyten?

Durch Aktivierung werden B-Lymphozyten in Plasmazellen umgewandelt. Plasmazellen produzieren **Antikörper**.

19.2 Was sind Antikörper? Wie sind sie aufgebaut?

- Antikörper (Syn. Immunglobuline, Ig) sind **Glykoproteine**, die als Monomere, Dimere oder Pentamere vorliegen.
- Aufbau eines Monomers:
  - Enthält **2 leichte Ketten** (Light Chains, Abkürzung L), die in 2 Varianten (κ, λ) vorliegen können. Jeder Antikörper enthält 2 identische leichte Ketten (also nur κ- oder nur λ-Ketten). Die leichten Ketten besitzen 2 Domänen, eine variable (V_L) und eine konstante Domäne (C_L).
  - Enthält **2 schwere Ketten** (Heavy Chains, Abkürzung H), die in 5 Hauptvarianten (α, γ, δ, ε, μ) vorliegen können. Jeder Antikörper enthält 2 identische schwere Ketten. Die schweren Ketten enthalten 4 Domänen, von denen die N-terminale Domäne variabel (V_H) ist und die anderen 3 konstant sind (C_{H1}–C_{H3}). Die schwere Kette bestimmt die Zugehörigkeit eines Antikörpers zu einer Klasse (z. B. α → IgA).
  - Disulfidbrücken verbinden schwere Ketten miteinander sowie schwere und leichte Ketten untereinander, so dass eine **Y-förmige Konformation** entsteht.
  - **N-terminale Enden der leichten und schweren Ketten** bilden zusammen die **antigenbindende Region** (**Fab**); sie zeigen in ihrer Aminosäuresequenz eine hohe Variabilität.
  - C-terminale Enden der leichten und schweren Ketten sind in ihrem Aufbau konstant.
  - F_c-Fragment (nur schwere Ketten) ist bei allen Antikörpern einer Klasse gleich. Es kann mit Makrophagen, Lymphozyten und Komplementfaktoren reagieren.



a – Struktur eines Immunglobulinmoleküls (Antikörpers); b – Immunglobulinklassen IgG, IgE, IgA und IgM (Die Fc-Fragmente im IgA und IgM werden durch ein Joining Peptide [J-Kette] miteinander verbunden.)

➜ Fall 19 Seite 19

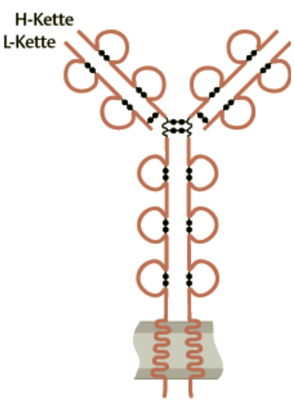
19.3 Welche verschiedenen Antikörperklassen gibt es? Nennen Sie jeweils die wichtigsten Merkmale und Funktionen!

- **IgA:** Dimer; Funktion: sekretorisches Immunglobulin auf Schleimhäuten, in Speichel, Tränen zur lokalen Erregerabwehr; IgA ist in der Muttermilch enthalten.
- **IgD:** Monomer; Funktion: nicht genau bekannt, Beeinflussung der Lymphozytenfunktion
- **IgE:** Monomer; Funktion: Aktivierung von Mastzellen/Granulozyten, Parasitenabwehr, Beteiligung bei allergischen Reaktionen
- **IgG:** Monomer, plazentagängig; Funktion: Opsonierung von Erregern, Stimulation der unspezifischen Abwehr (z. B. Komplementaktivierung)
- **IgM:** Pentamer; Funktion: Agglutination von Fremdzellen, Stimulation der unspezifischen Immunabwehr (z. B. Komplementaktivierung)

Kommentar

B-Lymphozyten (B-Zellen): B-Lymphozyten bilden den humoralen (löslichen) Anteil der spezifischen Abwehr. Sie reifen im **Knochenmark** (engl. **b**one marrow) heran und differenzieren sich in sekundär lymphatischen Organen (z. B. **Milz**, **Lymphknoten**).

B-Lymphozyten besitzen **B-Zell-Rezeptoren** (**BZR**), über die sie geringste Antigenmengen binden können. Der B-Zell-Rezeptor besteht aus einem **membranständigen Antikörper**, der mit Igα und Igβ assoziiert ist. Igα und Igβ entsprechen dem CD3 des TZR-Komplexes (s. Fall 4). Im Gegensatz zu T-Lymphozyten sind B-Lymphozyten in der Lage, **freie Antigene über ihren B-Zell-Rezeptor zu binden**. An B-Zell-Rezeptoren gebundene Antigene können sich miteinander vernetzen. Dies ist der Auslöser, um B-Lymphozyten zu aktivieren. Das Antigen wird in den B-Lymphozyten aufgenommen und „verdaut". Die entstandenen Peptidfragmente werden zusammen mit **MHC II** auf der Oberfläche der B-Lymphozyten den **T-Helfer-Lymphozyten** präsentiert. Passende T-Helfer-Lymphozyten erkennen den Peptid-MHC-II-Komplex (s. Fall 4). Sie sezernieren daraufhin **Interleukin 4**. Dieses regt die B-Lymphozyten zur Proliferation an. Sie differenzieren sich in **Plasmazellen**, die Antikörper produzieren, oder es entstehen **Gedächtniszellen**. Bei erneutem Kontakt mit dem gleichen Antigen ist dann eine schnellere und spezifischere Immunantwort möglich.



Struktur des B-Zell-Rezeptors

Antikörper: Antikörper (Syn. Immunglobuline) sind die humorale Fraktion der spezifischen Abwehr. In der Elektrophorese (s. Fall 80) wandern sie in der γ-Fraktion, so dass sie auch als γ **-Globuline** bezeichnet werden. Alle Antikörper haben den gleichen Grundaufbau (s. Antwort zur Frage 19.2). Es existieren verschiedene Antikörperklassen, die unterschiedliche Funktionen erfüllen (s. Antwort zur Frage 19.3).

Kongenitale Agammaglobulinämie Typ Bruton: Die kongenitale Agammaglobulinämie Typ Bruton wird **X-chromosomal** vererbt und tritt sehr selten auf. Aufgrund des X-chromosomalen Erbgangs erkranken fast nur Jungen. Durch den Gendefekt wird die Reifung von Prä-B-Lymphozyten zu funktionstüchtigen B-Lymphozyten blockiert. Folge ist eine **eingeschränkte oder fehlende Antikörpersynthese**. Es sind alle fünf Antikörperklassen betroffen. Die ersten Symptome treten meist zwischen dem 6. und 9. Lebensmonat auf, da bis zu diesem Zeitpunkt der Antikörper-Nestschutz der Mutter andauert. Danach sind die mütterlichen Antikörper weitgehend abgebaut. Die Säuglinge werden durch **wiederholte Infektionen** auffällig. Besonders häufig treten auf: Mittelohrentzündung (Otitis media), Nasennebenhöhlenentzündung (Sinusitis), Bindehautentzündung (Konjunktivitis), Rachenentzündung (Pharyngitis), Lungenentzündung (Pneu-

➜ Fall 19 Seite 19

monie) und Gastroenteritis. Die Diagnose wird anhand niedriger Konzentrationen von B-Lymphozyten und Antikörpern sowie durch Nachweis des Gendefekts gestellt. Die Behandlung besteht in einer lebenslangen intravenösen Gabe von Immunglobulinen sowie frühzeitigen antibiotischen Therapie von Infektionen.

ZUSATZTHEMEN FÜR LERNGRUPPEN

Genetische Grundlagen der Antikörpervielfalt

Sekretion von IgA

Monoklonale und polyklonale Antikörper

Antikörper als „Laborwerkzeuge"

„Nestschutz"

In welche Fragmente wird IgG durch Behandlung mit Papain gespalten?

20 Weibliche Sexualhormone (Östrogene, Gestagene)

20.1 Welches Hormon wird beim Schwangerschaftstest (Stäbchentest) nachgewiesen? Wo wird es gebildet?

β-hCG (humanes Choriongonadotropin) wird nachgewiesen, es wird von der Blastozyste gebildet.

20.2 Beschreiben Sie den Menstruationszyklus! Erläutern Sie auch, wie sich die Konzentrationen der verschiedenen Hormone, das Endometrium, der Zervixschleim und die Körpertemperatur während eines Menstruationszyklus verändern!

Follikelphase (1. Zyklushälfte, 6.–12. Tag):

- Unter GnRH-Einfluss Anstieg der Gonadotropinspiegel (FSH, LH)
- FSH stimuliert Granulosazellen des Follikelepithels im Ovar und induziert dadurch die Reifung von Follikeln (40–100), die gleichzeitig Östrogene produzieren.
- Der anfangs noch niedrige Östrogenspiegel wirkt negativ rückkoppelnd auf die Gonadotropinausschüttung → FSH, LH steigen nicht weiter an → das gebildete FSH reicht nur für den Follikel, der die meisten FSH-Rezeptoren präsentiert und sich im Verlauf zum dominanten Follikel (sog. Graaf-Follikel) entwickelt, die übrigen Follikel gehen zugrunde.
- Je größer der Follikel wird, desto mehr Östrogene synthetisiert er; bei sehr hohem Östrogenspiegel schlägt die negative in eine positive Rückkopplung um → FSH, LH steigen deutlich an.
- Östrogenwirkung auf das Endometrium: Proliferation (Proliferationsphase)
- Östrogenwirkung auf den Zervixschleim: Verflüssigung → erleichterte Spermienpassage

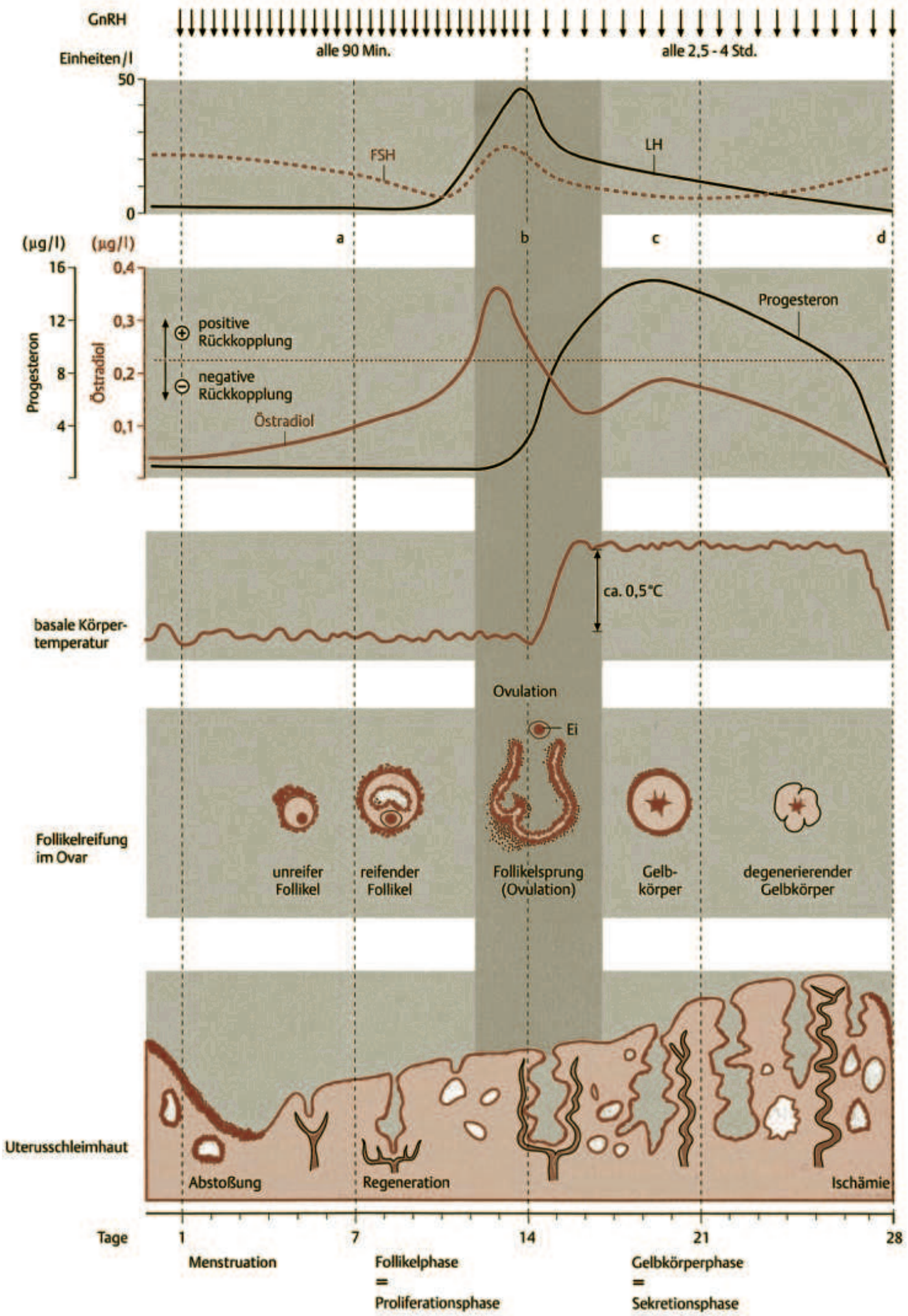
Ovulation (Eisprung, Zyklusmitte, 13./14. Tag):

- Ovulation wird durch den starken LH-Anstieg (LH-Peak) ausgelöst → LH fördert die Freisetzung hydrolytischer Enzyme, die für die Ovulation benötigt werden.
- LH führt zu einem Anstieg der Progesteronbildung.
- Einblutung des im Ovar verbleibenden Follikelrests und Umwandlung in Corpus luteum (Gelbkörper)

Lutealphase (Gelbkörperphase, 2. Zyklushälfte, 15.–28. Tag):

- Kurzfristiges Absinken des Östrogenspiegels bis das Corpus luteum so weit entwickelt ist, dass es seine Hormonsynthese aufnimmt und Progesteron und Östrogene synthetisiert.
- Hoher Progesteron- und mäßig hoher Östrogenspiegel wirken negativ rückkoppelnd auf LH und FSH → Absinken der FSH- und LH-Spiegel.
- 14 Tage nach der Ovulation ist der LH-Spiegel so weit abgesunken, dass das Corpus luteum untergeht → Einstellung der Hormon-

→ Fall 20 Seite 20



Menstruationszyklus

➜ Fall 20 Seite 20

synthese mit Abfall der Östrogen- und Progesteronspiegel.

- Progesteronwirkung auf das Endometrium: sekretorische Umwandlung (Sekretionsphase), Einlagerung von Glykogen, Entwicklung von Spiralarterien
- Progesteronwirkung auf den Zervixschleim: Verfestigung → erschwerte Spermien- oder Bakterienpassage
- Progesteronwirkung auf die Körpertemperatur: 1–2 Tage nach der Ovulation Erhöhung der Basaltemperatur um 0,5°C

Menstruation (1.–5. Tag):

- Abstoßen des Endometriums aufgrund des Östrogen- und Progesteronmangels (Desquamationsphase) → Menstruation („Hormonentzugsblutung")
- Östrogen- und Progesteronmangel hebt negative Rückkopplung auf die Gonadotropine auf → Zunahme der Gonadotropinausschüttung → Zyklus beginnt erneut.

20.3 Wie werden Östrogene und Progesteron synthetisiert? Nennen Sie jeweils 5 Wirkungen der Hormone!

- **Synthese der Östrogene (Östron, Ostradiol):**
  - Androgene sind Vorstufen der Östrogene.
  - Theca-interna-Zellen bilden Androstendion, das in die Granulosazellen diffundiert.
  - Androstendion wird teilweise in Testosteron umgewandelt.
  - Der Cytochrom-P450-**Aromatase**-Komplex der Granulosazellen wandelt Androstendion (C_{19}-Körper) in Östron (C_{18}-Körper) und Testosteron (C_{19}-Körper) in Östradiol (C_{18}-Körper) um; dazu wird das Androgen demethyliert und der A-Ring aromatisiert.
- **Wirkungen der Östrogene:**
  - Entwicklung/Reifung der primären (Uterus, Vagina, Ovarien, Tuben) und sekundären weiblichen (Mammae, Fettverteilung) Geschlechtsmerkmale
  - Bremsung des Längenwachstums durch Schluss der Epiphysenfugen
  - Förderung der Osteoblastentätigkeit
  - Beeinflussung des Blutfettspiegels (LDL ↓, VLDL ↑, HDL ↑)
  - Erhöhung der Gerinnungsfähigkeit des Blutes
  - Proliferation des Endometriums
  - Förderung der Follikelreifung
  - Verflüssigung des Zervixschleims
  - Steigerung der Tubenmotilität
  - Epithelproliferation in der Vagina
- **Synthese des Progesterons:**
  - Progesteron wird in den Granulosazellen des Ovars aus Pregnenolon gebildet
- **Wirkungen des Progesterons („Schwangerschaftschutzhormon"):** Vorbereitung des Körpers auf eine Schwangerschaft und bei Eintritt einer Schwangerschaft Schutz dieser durch
  - Sekretorische Transformation des Endometriums, Erhalt des Endometriums
  - Verfestigung des Zervixschleims
  - Wachstum der Uterusmuskulatur
  - Hemmung der Uteruskontraktion
  - Entwicklung des Milchgangsystems der Brustdrüsen
  - Erhöhung der Basaltemperatur

20.4 Nennen Sie verschiedene Verhütungsmethoden!

- **Natürliche Methoden:** Coitus interruptus, rechnerische Ermittlung der fruchtbaren Zyklusphase (Knaus-Ogino-Methode), Beobachtung der Veränderungen des Zervixschleims (Billings-Methode), Beobachtung der Veränderung der Körpertemperatur (Basaltemperaturmethode)
- **Chemische Methoden:** vaginale Spülung; spermizide Substanzen in Form von Salben, Cremes, Zäpfchen usw.
- **Mechanische Methoden:** Kondom, Scheidendiaphragma, Intrauterinpessar („Spirale")
- **Hormonelle Kontrazeptiva:** Kombinationspräparate aus Östrogen und Gestagen („Pille", „Mikropille"), niedrig dosierte Gestagenpräparate („Minipille"), Depotgestagene („Dreimonatsspritze")
- **Intrazeptiva:** Tretragynon und Duofem („Morning-after-Pill", „Pille danach")
- **Operative Methoden:** Sterilisation (Tubenkoagulation bei der Frau, Vasektomie beim Mann)

20.5 Wie funktionieren orale Kontrazeptiva („Mikropille")?

Orale Kontrazeptiva („Mikropille") enthalten Östrogene und Gestagene und wirken über verschiedene Mechanismen empfängnisverhütend:

- **Ovulationshemmung:** Hemmung der Gonadotropinfreisetzung (FSH- und LH-Freisetzung) über negative Rückkopplung durch

→ Fall 20 Seite 20

Östrogene und Gestagene; ohne FSH keine Follikelreifung → kein befruchtungsfähiges Ei
- **Veränderung des Zervixschleims:** Verfestigung des Zervixschleims durch Gestagene → erschwerte Spermienpassage
- **Veränderung des Endometriums:** sequenzielle Wirkung der Hormone beim Menstruationszyklus (erst nur Östrogene, ab Zyklusmitte zusätzlich Progesteron) ist für einen optimalen Endometriumaufbau für die Nidation (Eieinnistung) notwendig; gleichzeitige Einnahme beider Hormone bedingt eine Atrophie des Endometriums, so dass die Nidation erschwert ist
- **Veränderung der Tubenmotilität:** Herabsetzung der Tubenmotilität und -sekretion

Kommentar

Menstruationszyklus: Zum Ablauf des Menstruationszyklus s. Antwort zur Frage 20.2.
Die **Regulation** des Menstruationszyklus durch die verschiedenen Hormone ist komplex: Im Hypothalamus gebildetes **GnRH** fördert die Freisetzung der **Gonadotropine** FSH und LH. Sowohl GnRH als auch die Gonadotropine werden pulsatil freigesetzt. FSH und LH fördern die Freisetzung der Sexualhormone, bei der Frau Östrogene (v. a. Östradiol) und Gestagene (v. a. Progesteron). Diese wiederum beeinflussen die GnRH- und Gonadotropinsekretion in Hypothalamus und Hypophyse: **Östrogene** stimulieren die Freisetzung von GnRH aus dem Hypothalamus und haben verschiedene Wirkungen auf die Hypophyse:
- In der Follikelphase stimulieren niedrige Östrogenkonzentrationen Synthese und Speicherung der Gonadotropine FSH und LH. Die FSH-Freisetzung wird durch Östrogene gehemmt, die LH-Freisetzung wird kaum beeinflusst. Dadurch wird in der Hypophyse ein „Gonadotropin-Reservepool“ angelegt.
- Der hohe Östrogenspiegel am Ende der Follikelphase führt zu einem Kippen des negativen Feedbacks zu einem positiven Feedback. Dadurch wird der Gonadotropin-Reservepool entleert, es kommt zu einem LH- und FSH-Peak. Der hohe LH-Spiegel führt zur Auslösung der Ovulation.

Einen Einfluss auf den Menstruationszyklus haben auch die Proteine Inhibin, Follistatin und Aktivin, die von den Granulosazellen des Ovars gebildet werden. **Inhibin** und **Follistatin unterdrücken die FSH-Freisetzung**. **Aktivin stimuliert die FSH-Freisetzung** und hemmt die Prolaktin-, ACTH- und GH-Freisetzung.

Östrogene und Gestagene: Östrogene und Gestagene sind Steroidhormone, die im Ovar gebildet werden. Als Synthesevorstufe dient Cholesterin. Östrogene und Gestagene werden ins Blut abgegeben und an Proteine gebunden transportiert: Progesteron von Transkortin (Kortisol-Transportprotein), Östradiol vom testosteron-östradiol-bindendem Protein. Zu Synthese und Wirkungen s. Antwort zur Frage 20.3.

Schwangerschaftsverhütung (Kontrazeption): Es existieren zahlreiche Methoden zur Schwangerschaftsverhütung (s. Antwort zur Frage 20.4). Die meist genutzte Verhütungsmethode in Deutschland ist die hormonelle Kontrazeption. Meist werden Kombinationspräparate aus Östrogenen und Gestagenen eingenommen („Pille“, s. Antwort zur Frage 20.5).

ZUSATZTHEMEN FÜR LERNGRUPPEN

Molekularer Wirkungsmechanismus der Östrogene und Gestagene

Weg der Oozyte von der Befruchtung bis zur Einnistung der Blastozyste

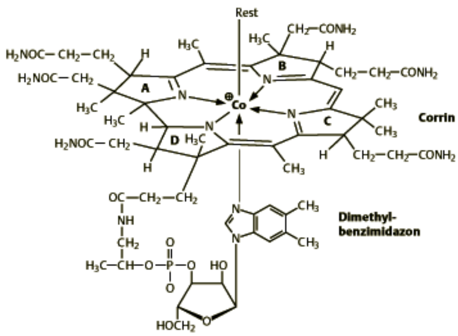
Hormonelle Veränderungen in der Schwangerschaft

Kontrazeptiva für den Mann

→ Fall 20 Seite 20

21.1 Beschreiben Sie die Struktur des Vitamin B_{12}!

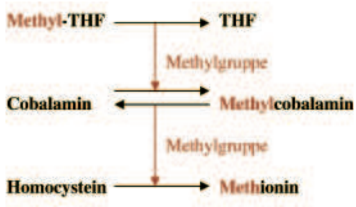
- Beim Vitamin B_{12} (Syn. Cobalamin) befindet sich ein **Cobaltatom im Zentrum eines Corrinrings**; der Corrinring besteht aus vier **Pyrrolringen** (Tetrapyrrol).
- Das Cobaltatom besitzt 6 Bindungsstellen:
  - Mit 4 Bindungsstellen ist das Kobaltatom mit den Stickstoffatomen der Pyrrolringe verbunden
  - An der 5. Bindungsstelle befindet sich ein 5,6-Dimethylbenzimidazolribosid.
  - An der 6. Bindungsstelle (Rest) können verschiedene Substituenten gebunden werden:
    Rest: 5'Desoxyadenosin → 5'Desoxyadenosylcobalamin
    Rest: Methylrest → Methylcobalamin



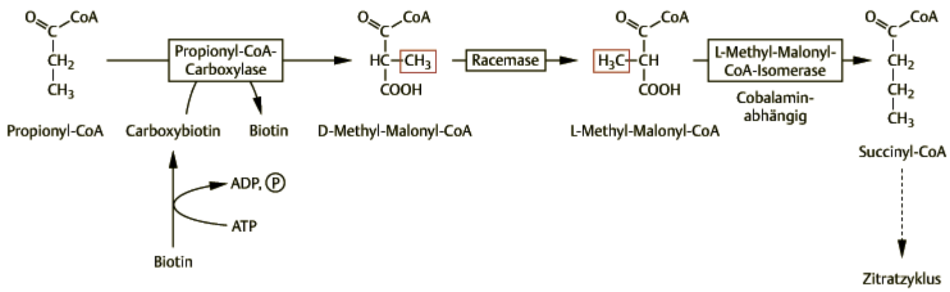
Struktur von Vitamin B_{12}

21.2 Welche Funktionen erfüllt Vitamin B_{12}?

- 5'Desoxyadenosylcobalamin ist Koenzym bei der intrazellulären **Umlagerung von Alkylresten**: beim Abbau ungeradzahliger Fettsäuren und einiger Aminosäuren (Valin, Methionin, Threonin, Isoleucin) entsteht Propionyl-CoA, das über einige Zwischenschritte mit Hilfe von 5'Desoxyadenosylcobalamin zu Succinyl-CoA umgebaut wird; Succinyl-CoA kann dann in den Zitratzyklus eingespeist werden (s. Abb.)
- Methyltetrahydrofolsäure (Methyl-THF, Methyl-FH_4) überträgt seine Methylgruppe auf Vitamin B_{12} (Cobalamin), es entstehen Tetrahydrofolsäure (THF) und Methylcobalamin; **Methylcolbalamin** ist **Koenzym der Methioninsynthetase** und **überträgt die Methylgruppe auf Homocystein, so dass Methionin entsteht** und aus Methylcolbalamin wieder Cobalamin wird (s. Abb.). Im Prinzip wird die Methylgruppe von der Methyl-THF über Cobalamin an Homocystein weitergereicht, so dass Methionin entsteht.



Umwandlung von Homocystein in Methionin: Dabei gibt Methyltetrahydrofolsäure (Methyl-THF) seine Methylgruppe an Vitamin B_{12} (Cobalamin) weiter, es entstehen Tetrahydrofolsäure (THF) und Methylcolbalmin. Methylcolbalmin gibt diese Methylgruppe an Homocystein weiter, so dass Methionin entsteht. Aus Methylcolbalmin wird wieder Cobalamin.



Umwandlung von Proprionyl-CoA zu Succinyl-CoA in Anwesenheit von Vitamin B_{12} (Umwandlung von Propionyl-CoA mit Hilfe des Koenzyms Biotin in D-Methyl-Malonyl-CoA → Überführung mit Hilfe einer Racemase in L-Methyl-Malonyl-CoA → Isomerisierung mit Hilfe einer L-Methyl-Malonyl-CoA-Isomerase in Anwesenheit von Vitamin B_{12} in Succinyl-CoA → Einspeisung in den Zitratzyklus)

→ Fall 21 Seite 21

21.3 Wie wird Vitamin B_{12} vom Körper aufgenommen? Warum ist dieser Prozess bei der Patientin gestört?

- Vitamin B_{12} wird auch als **Extrinsic Factor** bezeichnet. Die Resorption von Vitamin B_{12} findet nur nach Bindung an den **Intrinsic Factor** statt. Der Intrinsic Factor ist ein Glykoprotein, welches von den Parietalzellen (Belegzellen) des Magens gebildet wird. Intrinsic und Extrinsic Factor bilden einen Komplex, der im **terminalen Ileum** aufgenommen wird.
- Die Patientin bildet Antikörper gegen die Parietalzellen des Magens, dadurch werden die Parietalzellen zerstört, und der Intrinsic Factor kann nicht mehr gebildet werden. Fehlt der Intrinsic Factor, kann Vitamin B_{12} nicht mehr aufgenommen werden. Man spricht in diesem Fall auch von **perniziöser Anämie**.

21.4 Was bedeuten die Erythrozytenindices MCH und MCV? Sind diese Werte bei Vitamin-B_{12}-Mangel erhöht, normal oder erniedrigt?

- **MCH** (mean corpuscular hemoglobin): mittlere Hämoglobinmasse pro Erythrozyt (Hb-Konzentration/Erythrozytenzahl)
- **MCV** (mean corpuscular volume): durchschnittliches Volumen eines Erythrozyten (Hämatokrit/Erythrozytenzahl)
- MCH und MCV sind bei Vitamin-B_{12}-Mangel erhöht (Begründung s. Kommentar).

21.5 Erläutern Sie die Einteilung der Anämieformen nach MCH und MCV! Welche Anämieform liegt bei der Patientin vor?

- MCH ↓, MCV ↓ = **hypochrome mikrozytäre Anämie**
- MCH ↑, MCV ↑ = **hyperchrome makrozytäre Anämie**
- MCH normal, MCV normal, Hämatokrit erniedrigt = **normochrome normozytäre Anämie**
- Bei der Patientin sind MCH und MCV erhöht, es liegt eine hyperchrome makrozytäre Anämie vor.

Kommentar

Vitamin B_{12}: Zur Struktur s. Antwort zur Frage 21.1. Vitamin B_{12} wird wegen seines **Cobal**tatoms und etlicher **Amin**ogruppen auch als Cobalamin bezeichnet. Im klinischen Sprachgebrauch wird meist der Begriff Vitamin B_{12} verwendet.

Gebildet wird das **wasserlösliche** Vitamin B_{12} nur von **Mikroorganismen** und findet sich daher ausschließlich in tierischen Produkten (v. a. Eier, Leber, Milch). Vitamin B_{12} kann nur in Anwesenheit des Intrinsic Factors, der von den Parietalzellen des Magens gebildet wird, im **terminalen Ileum** aufgenommen werden (s. Antwort zur Frage 21.3). Nach proteolytischer Abspaltung des Intrinsic Factors wird Vitamin B_{12} ins Blut abgegeben. Als Transportprotein steht Transcobalamin zur Verfügung. Gespeichert wird Vitamin B_{12} in Leber (60 %) und Muskulatur (30 %). Vitamin B_{12} ist als Koenzym an zwei Stoffwechselreaktionen beteiligt (s. auch Antwort zur Frage 21.2):

- Es hilft der **L-Methyl-Malonyl-CoA-Isomerase** bei der Umwandlung von L-Methyl-Malonyl-CoA in Succinyl-CoA.
- Es ist **Koenzym der Methioninsynthetase** und liefert eine Methylgruppe, damit aus Homocystein Methionin wird. Die Methylgruppe erhält Cobalamin von der Folsäure.

Vitamin-B_{12}-Mangel: Ursachen eines Vitamin-B_{12}-Mangels können sein:

- **Intrinsic-Factor-Mangel**, z. B. infolge einer Antikörperbildung gegen die Parietalzellen des Magens (perniziöse Anämie, s. Antwort zur Frage 21.3) oder Magenentfernung
- **Resorptionsstörung des Vitamin-B_{12}-Intrinsic-Factor-Kompexes im terminalen Ileum**, z. B. bei Erkrankungen oder Entfernung des terminalen Ileums
- Mangelernährung oder einseitige Ernährung.

Da Vitamin-B_{12}- und Folsäurestoffwechsel eng miteinander verknüpft sind (s. Antwort zur Frage 21.2), führt ein Vitamin-B_{12}-Mangel zu Störungen im Folsäurestoffwechsel: Bei Mangel an Vitamin B_{12} kann die Methylgruppe der Methyltetrahydrofolsäure (Methyl-TFH) nicht in ausreichendem Maße auf Vitamin B_{12}

→ Fall 21 Seite 21

übertragen werden. Dadurch entsteht aus Methyltetrahydrofolsäure zu wenig Tetrahydrofolsäure (THF). Jedoch spielt nur die Tetrahydrofolsäure bei weiteren Stoffwechselwegen im Körper eine Rolle, z. B. bei der Purin- und Thymidin- und damit der DNA-Synthese. Folglich kommt es bei mangelnder Tetrahydrofolsäurebildung zu Störungen der DNA-Synthese. Besonders betroffen sind davon sich schnell teilende Zellen wie die Erythrozyten. Sie werden unzureichend gebildet. Um trotzdem einen einigermaßen ausreichenden Sauerstofftransport zu gewährleisten, werden die wenigen gebildeten Erythrozyten so voll wie möglich mit Hämoglobin gepackt. Die Erythrozyten sind deshalb sehr groß (**makrozytär**, MCV erhöht) und enthalten sehr viel Hämoglobin (**hyperchrom**, MCH erhöht). Es kommt zu typischen Anämiesymptomen wie Müdigkeit und Abgeschlagenheit. Daneben sind für den Vitamin-B_{12}-Mangel typisch:

- gastroenterologische Symptome (Zungenbrennen, Durchfälle)
- und neurologische Symptome wie Sensibilitätsstörungen (Kribbeln, Taubheitsgefühle wie im Fallbeispiel) und Störungen der Tiefensensibilität (sog. funikuläre Myelose).

ZUSATZTHEMEN FÜR LERNGRUPPEN

Eisenmangelanämie

Berechnung der Erythrozytenparameter MCV und MCH

Folsäure

Ursache für die neurologische Symptomatik bei Vitamin-B_{12}-Mangel

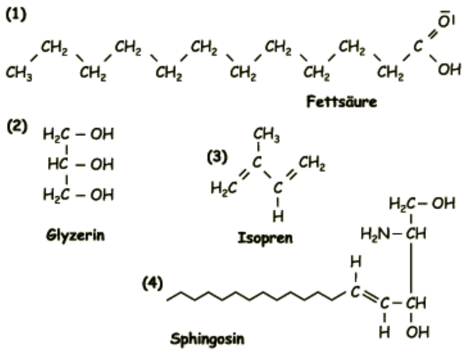
22 Lipide

22.1 Was sind Lipide? Geben Sie einen Überblick über die verschiedenen Klassen!

Lipide: Sammelbezeichnung für chemisch sehr verschiedene Stoffe. Allen gemein ist eine gute Löslichkeit in organischen (apolaren) Lösungsmitteln wie Benzol (sog. **Lipophilie**) und schlechte Löslichkeit in Wasser (sog. **Hydrophobie**).

Es gibt verschiedene Einteilungsmöglichkeiten für Lipide. Gängig ist die Einteilung in einfache, nicht durch Alkalibehandlung verseifbare (nicht-hydrolysierbare) Lipide und zusammengesetzte, durch Alkalibehandlung verseifbare (hydrolysierbare) Lipide:

- **Einfache (nichtverseifbare) Lipide:**
  - **Fettsäuren:** Monocarbonsäuren ab einer Kettenlänge von 4 C-Atomen (s. Antwort zur Frage 22.2)
  - **Isoprenderivate (sog. Isoprenoide): Terpene** (z. B. Vitamine A, E und K; Ubichinon, Dolichol) und **Steroide** (z. B. Vitamin D, Cholesterin, Steroidhormone, Gallensäuren)
- **Zusammengesetzte (verseifbare) Lipide:** enthalten immer 1–3 Fettsäurereste (Acylreste), die mit einem Alkohol (meist Glyzerin, Glyzerin-3-Phosphat oder Sphingosin) verbunden sind und häufig weitere Komponenten (z. B. Serin, Kohlenhydrate) enthalten
  - **Wachse:** bestehen aus 1 Fettsäurerest und langkettigem Alkohol
  - **Fette und Öle:** bestehen aus 1–3 Fettsäureresten und Glyzerin, je nachdem, wie viele OH-Gruppen des Glyzerins verestert sind, spricht man von Monoglyzerid, Diglyzerid und Triglyzerid (Triacylglyzerin) (s. Antwort zur Frage 22.3)
  - **Glyzerophospholipide:** bestehen aus 2 Fettsäureresten, Glyzerin-3-Phosphat und einer weiteren Komponente, z. B. Cholin



Grundbausteine der Lipide

→ Fall 22 Seite 22

(= Phosphatidylcholin = Lecithin) (s. Fall 9)
  - **Sphingophospholipide (Sphingomyelin):** bestehen aus 1 Fettsäurerest, Sphingosin (= Geramid) und Phosphorylcholin
  - **Glykolipide:** bestehen aus Geramid (= 1 Fettsäurerest + Sphingosin) und Kohlenhydrat, z. B. Monosaccharid (= Zerebrosid), Sulfomonosaccharid (= Sulfatid), komplexe Kohlenhydrate (= Gangliosid)

22.2 Beschreiben Sie Struktur und Einteilung von Fettsäuren! Welche Fettsäuren kennen Sie, und worin unterscheiden sich diese?

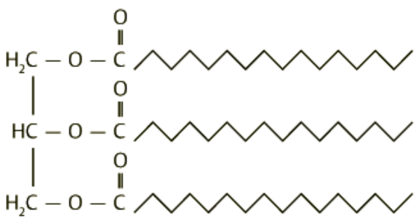
- Fettsäuren sind Monocarbonsäuren, d. h. sie enthalten eine hydrophile Carboxylgruppe (-COOH) und eine hydrophobe Kohlenwasserstoffkette.
- Die hydrophoben Eigenschaften der Kohlenwasserstoffkette übertreffen erst ab einer Kettenlänge von 4 C-Atomen die hydrophilen Eigenschaften der Carboxylgruppe, daher zählen Monocarbonsäuren erst ab einer Kettenlänge von 4 C-Atomen zu den Fettsäuren.
- Fettsäuren lassen sich einteilen:
  - aufgrund ihrer Anzahl der C-Atome in **ungeradzahlige** und **geradzahlige** Fettsäuren
  - aufgrund des Vorhandenseins von Doppelbindungen in der Kette in **gesättigte** (= keine Doppelbindungen), **ungesättigte** (= eine Doppelbindung) oder **mehrfach ungesättigte** (= mehrere Doppelbindungen) Fettsäuren
  - in **essenzielle** (= vom menschlichen Körper nicht selbst synthetisierte mehrfach ungesättigte Fettsäuren) und **nicht-essenzielle** (= vom menschlichen Körper selbst synthetisierte) Fettsäuren

Wichtige Fettsäuren (FS)

Fettsäure	Summenformel	Struktur	Bemerkung
Buttersäure	$C_4H_8O_2$	 (= $HOOC{-}CH_2{-}CH_2{-}CH_3$)	Kürzeste FS
Palmitinsäure	$C_{16}H_{32}O_2$		Häufige FS
Stearinsäure	$C_{18}H_{36}O_2$		Häufige FS
Ölsäure	$C_{18}H_{34}O_2$		Einfach ungesättigte FS
Linolsäure	$C_{18}H_{32}O_2$		2-fach ungesättigte FS, essenziell
Linolensäure	$C_{18}H_{30}O_2$		3-fach ungesättigte FS, essenziell
Arachidonsäure	$C_{20}H_{32}O_2$		4-fach ungesättigte FS, Synthese aus Linolsäure möglich, Vorstufe der Prostaglandine

22.3 Zeichnen Sie ein Triglyzerid, und nennen Sie Funktionen dieser Lipidklasse!

- Der 3-wertige Alkohol **Glyzerin** ist mit **3 Fettsäureresten** (Acylresten) verestert (→ Tri-acyl-glyzerin, Syn. Triglyzerid)



Grundstruktur eines Triglyzerids

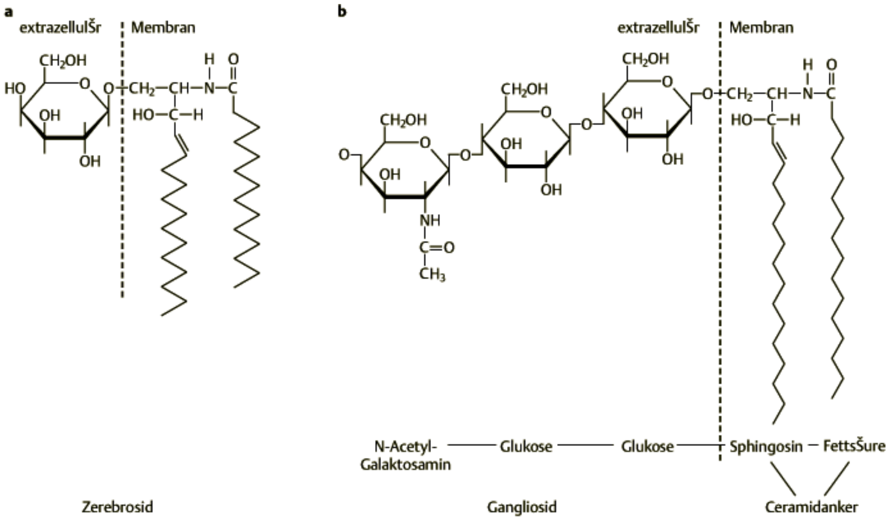
- Im Körper dienen Triglyzeride als:
  - Energiespeicher
  - Kälteschutz (Unterhautfettgewebe)
  - Gewebeersatz (Thymus, Knochenmark, pathologisch: Leberverfettung)
  - Baufett (Mamma, Nierenkapsel)

22.4 Erläutern Sie Aufbau und Vorkommen der Glykolipide!

Aufbau:

- Glykolipide = Alkohol Sphingosin + Fettsäure + Kohlenhydrat
- **Sphingosin** ist mit der **Fettsäure** über eine Amidbindung verbunden, es entsteht der Grundbaustein der Glykolipide, das **Ceramid**.

→ Fall 22 Seite 22



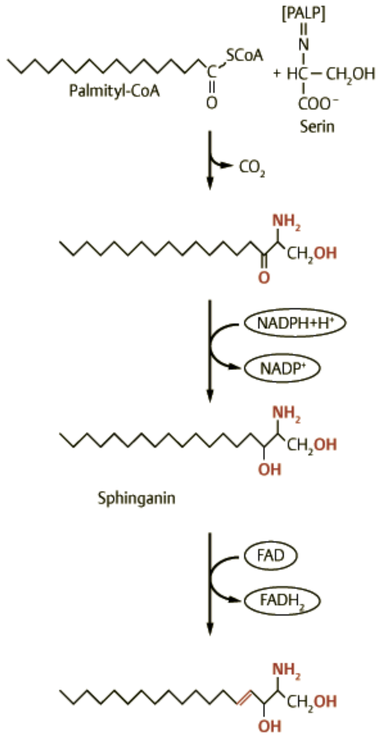
Glykolipide (a – Galaktozerebrosid; b – Gangliosid)

Verbindet sich Ceramid mit einem Kohlenhydrat, entsteht ein Glykolipid:
- Ceramid + Monosaccharid = Zerebrosid (z. B. Ceramid + Glukose = Glukozerebrosid)
- Ceramid + Sulfomonosaccharid = Sulfatid
- Ceramid + komplexes Kohlenhydrat = Gangliosid

Vorkommen:
- Bestandteil der extrazellulären Seite der Plasmamembran; dadurch geben sie den Zellen ihre Spezifität.
- ZNS-Membranen enthalten hohe Konzentrationen an Glykolipiden.

!!! 22.5 Beschreiben Sie die Biosynthese der Sphingolipide!

- Zu den Sphingolipiden gehören **Glykolipide** und **Sphingophospholipide**. Sie enthalten den Grundbaustein **Ceramid**, der aus **Sphingosin** und einer **Fettsäure** besteht. Die Synthese erfolgt im Lumen des endoplasmatischen Retikulums (ER) und Golgi-Apparat.
- Im ER:
  - PALP-abhängige Zusammenlagerung von aktivierter **Palmitinsäure** (Palmityl-CoA) mit **Serin**; dabei wird von Serin CO_2 abgespalten. Der doppelt gebundene Sauerstoff (der Säureamidbindung) am C-Atom 1 des Palmitylrests wird NADPH+H$^+$-abhängig zu einer **OH-Gruppe** reduziert. Es entsteht **Sphinganin**.
  - Im Palmitylrest des Sphinganins wird zwischen den C-Atomen 2 und 3 eine **Doppelbindung eingeführt** (FAD-abhängige Dehydrierung). Es entsteht **Sphingosin**.



Biosynthese des Sphingosins

➜ Fall 22 Seite 22

– Durch Anlagerung einer **aktivierten Fettsäure** (Acyl-CoA) an **Sphingosin** unter Ausbildung einer Amidbindung entsteht **Ceramid**.
- Im Golgi-Apparat:
  – Durch Verknüpfung von **Ceramid** mit **aktivierten Monosacchariden** (z. B. UDP-Galaktose) entstehen Glykolipide (z. B. Zerebroside)
  – Durch Verknüpfung von **Ceramid** mit **aktiviertem Cholin** (CDP-Cholin) entsteht das **Sphingophospholipid Sphingomyelin**.

Kommentar

Einteilung und Funktion der Lipide: Zur Definition und Einteilung s. Antwort zur Frage 22.1. Lipide haben im Körper viele Funktionen:
- Fettsäuren sind **Bausteine zusammengesetzter Lipide**.
- Isoprenderivate sind die **lipophilen Vitamine** und **Cholesterin**. Cholesterin ist auch Bestandteil von Membranen und dient als Synthesevorstufe der **Steroidhormone** und **Gallensäuren** sowie von **Vitamin D**.
- Fette dienen als **Energiespeicher**, **Kälteschutz**, **Gewebeersatz** und **Baufett** (s. Antwort zur Frage 22.2).
- Glyzerophospholipide sind Hauptbestandteil von **Membranen** (s. Fall 77), Bestandteil von **Mizellen** und des **Surfactants** (s. Fall 9).
- Sphingophospholipide sind Hauptbestandteil von **Myelinscheiden** des ZNS.
- Glykolipide sind Bestandteil der **extrazellulären Seite der Plasmamembran** und geben dadurch den Zellen ihre Spezifität. Außerdem finden sie sich verstärkt in **Membranen von ZNS-Neuronen**.

Morbus Gaucher: Der Morbus Gaucher ist die **häufigste angeborene Lipidspeicherkrankheit** (1:40 000) und wird autosomal rezessiv vererbt. Es liegt ein **Mangel des Enzyms Glukozerebrosidase** vor. Dieses Enzym baut normalerweise Glukozerebrosid ab, indem es Glukose von Glukozerebrosid abspaltet. Durch den Enzymdefekt kommt es zur Ansammlung von Glukozerebrosid in den für den Abbau zuständigen Zellen, den **Makrophagen** (sog. **Gaucher-Zellen**) des retikuloendothelialen Systems (RES) von Leber, Milz und Knochenmark. Die Gaucher-Zellen bewirken eine Vergrößerung und Funktionsstörung der betroffenen Organe:
- Leber und Milz vergrößern sich (**Hepatosplenomegalie**).
- Die Blutbildung im Knochenmark wird gestört. Es werden zu wenig Erythrozyten, Leukozyten und Thrombozyten gebildet. Folgen sind **Anämie** mit Müdigkeit und Abgeschlagenheit sowie **Infektanfälligkeit** und **Blutgerinnungsstörungen** (z. B. verstärkte Hämatombildung = „blaue" Flecken) (s. Fallbeispiel).
- Es kommt zu **Knochen- und Gelenkschmerzen** und **erhöhter Frakturgefahr**.

Die Diagnose wird durch Nachweis von Gaucher-Zellen im Knochenmark sowie eine verminderte Glukozerebrosidaseaktivität gestellt. Die Erkrankung kann durch eine Enzymersatztherapie, bei der Glukozerebrosidase lebenslang intravenös verabreicht werden muss, behandelt werden. Meist bessern sich die Symptome unter dieser Therapie schnell.

ZUSATZTHEMEN FÜR LERNGRUPPEN

Physikalisch-chemische Eigenschaften der Lipide (z. B. Amphiphilie)

Gewebehormone (Prostaglandine, Thromboxane und Leukotriene)

Terpene

Membranen (Aufbau)

Fettsäuresynthese und -abbau

➜ Fall 22 Seite 22

23.1 Wo kommt Häm vor, und welche Aufgaben hat es?

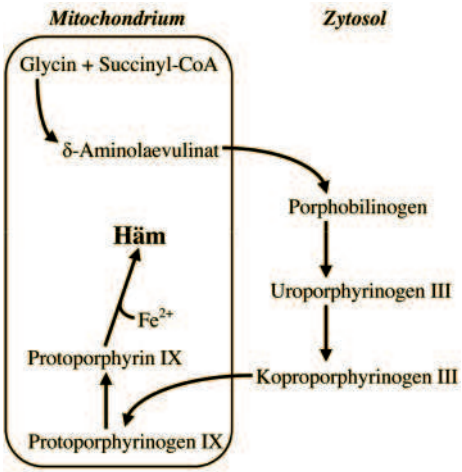
Häm kommt in **Hämoproteinen** als **prosthetische Gruppe** vor. Es dient der **Sauerstoff- und Elektronenübertragung**. Hämoproteine und ihre Funktionen sind:

- **Hämoglobin** ermöglicht den Sauerstofftransport im Blut.
- **Myoglobin** kommt in hoher Konzentration in den roten Muskelfasern vor. Als Sauerstoffspeicher dient es dort dem effektiven aeroben Energiegewinn.
- **Cytochrome**, z. B.
  - **Cytochrom c** der Atmungskette transportiert Elektronen.
  - **Cytochrom P450** dient Hydroxylierungsreaktionen, v. a. in der Biotransformation der Leber und der Steroidhormon-Synthese von Nebennierenrinde und Gonaden.
- **Katalase** und **Peroxidase** dienen dem Abbau von H_2O_2.

23.2 In welchen Geweben findet die Häm-Biosynthese statt?

- 85 % in den Erythroblasten des **Knochenmarks**
- >10 % in der **Leber**
- Rest: Häm der mitochondrialen Cytochrome wird von den meisten Zellen gebildet.

23.3 Nennen Sie alle Substrate der Häm-Biosynthese von den Ausgangsstoffen bis zum Häm!

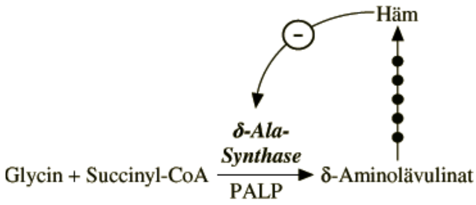


Substrate der Häm-Biosynthese

➜ Fall 23 Seite 23

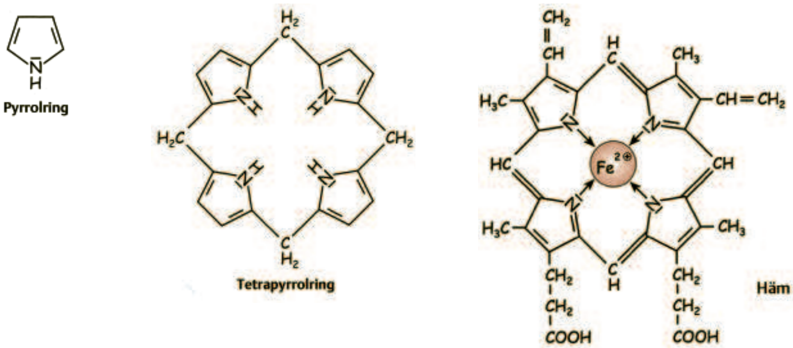
!!! **23.4 Welches ist das geschwindigkeitsbestimmende Enzym? Wie erfolgt die Regulation konkret?**

Pyridoxalphosphatabhängige (PALP-abhängige) δ-Aminolävulinat-Synthase (**δ-Ala-Synthase**)



- **Leber:** Regulation über freien Häm-Pool
  - Allosterische Hemmung der δ-Ala-Synthase bei Häm-Überschuss
  - Hämregulatorisches Element (Bindungsstelle am δ-Ala-Synthase-Proenzym): Häm-Bindung hemmt den Transport des Proenzyms ins Mitochondrium
  - Repression der Neusynthese von δ-Ala-Synthase bei Häm-Überschuss
  - Induktion der δ-Ala-Synthase bei Häm-Mangel
- **Erythroblast:** Regulation durch Häm, Koordination mit Globinsynthese (Hämoglobin) und Eisenangebot
  - Hämregulatorisches Element (s. o.)
  - Erythropoetin (EPO) induziert die Transkription des δ-Ala-Synthase-Gens, des Ferrochelatase-Gens (zur Ferrochelatase s. Kommentar) und auch der Globinketten-gene
  - Eisensensorisches Protein (ES-BP, zytosolische Aconitase): ES-BP befindet sich an der mRNA der δ-Ala-Synthase und hemmt dadurch die Translation. Bei Eisenangebot nimmt das ES-BP Eisen auf und bildet ein Schwefel-Eisencluster. Dadurch ändert es seine Konformation und dissoziiert von der mRNA der δ-Ala-Synthase ab. Nun kann die Translation der δ-Ala-Synthase erfolgen.

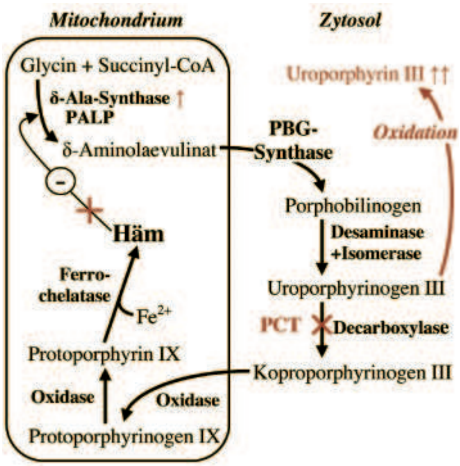
Aufbau und Funktion des Häms: Häm gehört zu den Porphyrinen. **Porphyrine** bestehen aus **vier Pyrrolringen**, die über Methinbrücken zu einem **Tetrapyrrolsystem** verbunden sind. Dieser Tetrapyrrolring wird im folgenden modifiziert, d. h. weitere Doppelbindungen und Seitenketten werden noch eingefügt. Durch die koordinative Bindung eines Eisenions (Fe^{2+}) im Zentrum des Ringsystems entsteht Häm. Häm ist die prosthetische Gruppe der **Hämoproteine**. Hämoproteine können Sauerstoff binden oder durch ihr Redoxsystem (Fe^{2+}/Fe^{3+}) Elektronen übertragen (s. Antwort zur Frage 23.1).



Bestandteile des Häms (Pyrrolring, Tetrapyrrolring) und Häm

Häm-Biosynthese: s. auch Antwort zur Frage 23.3 und Anhang. Die Häm-Biosynthese findet in zwei Zellkompartimenten statt. Sie beginnt und endet im **Mitochondrium**. Durch die **δ-Aminolävulinat-Synthase** werden **Glycin** und **Succinyl-CoA** zu α-Amino-β-Ketoadipat kondensiert, das spontan zu **δ-Aminolävulinat** decarboxyliert. Zwei in das **Zytosol** transportierte δ-Aminolävulinat-Moleküle werden durch die **Porphobilinogen-Synthase** (PBG-Synthase) zum **Porphobilinogen** (PBG) zusammenlagert. Porphobilinogen enthält einen Pyrrolring, zwei Carboxylgruppen (Acetat- und Propionatrest) und eine Aminogruppe als Strukturmerkmale. Durch eine **Desaminase** und **Isomerase** entsteht aus vier Porphobilinogen-Molekülen **Uroporphyrinogen III**, welches acht Carboxylgruppen enthält. Eine **Decarboxylase** spaltet 4 Carboxylgruppen ab und bildet das **Koproporphyrinogen III**, welches ins **Mitochondrium** transportiert wird. In einer **Oxidase**-Reaktion entsteht **Protoporphyrinogen IX**; hierbei werden zwei weitere Carboxylgruppen abgespalten. Eine weitere **Oxidase** dehydriert Einfachbindungen zu konjugierten Doppelbindungen und erzeugt so das **Porphyrin**system im **Protoporphyrin IX**. Durch Einbau von zweiwertigem Eisen (Fe^{2+}) stellt die **Ferrochelatase** das **Häm** fertig.

Auch während der normalen Häm-Biosynthese verlassen geringe Mengen der Porphyrin-Vorstufen (Uroporphyrinogen, Koproporphyrinogen) die Zelle und werden zu ihren Porphyrinen oxidiert. Die Ausscheidung des polaren **Uroporphyrins III** (8 Carboxylgruppen, s. o.) erfolgt über den **Urin**, während weniger polares **Koproporphyrin III** (4 Carboxylgruppen,



Häm-Biosynthese sowie Enzymdefekt bei Porphyria cutanea tarda (PCT) und deren Auswirkung (δ-Ala-Synthase = δ-Aminolävulinat-Synthase, PBG-Synthase = Porphobilinogen-Synthase)

→ Fall 23 Seite 23

s. o.) zusätzlich über den **Stuhl** eliminiert wird (kopro <gr> Kot).

Porphyrien: Bei den Porphyrien handelt es sich um **Defekte der verschiedenen Enzyme der Häm-Biosynthese**. Die Enzym-Defekte können entweder **angeboren** (primär) oder durch **Schädigung des hämsynthetisierenden Gewebes** erworben (sekundär) sein. Häufig liegt eine Mischform vor, bei der ein primärer Aktivitätsmangel eines Enzyms erst durch eine sekundäre Schädigung so verschlechtert wird, dass es zur Porphyrie kommt. Durch den Abfall in der Häm-Produktion fällt die negative Feedback-Hemmung auf die Schrittmacherreaktion **δ-Ala-Synthase** weg (s. Abb.). Dadurch kann der Häm-Mangel kompensiert werden, allerdings **häufen sich Zwischenprodukte (Porphyrin-Vorstufen und Porphyrine) an**, die verschiedene klinische Symptome verursachen. Nach dem Gewebe der Häm-Biosynthese (Leber oder Erythroblasten), in dem der Enzymdefekt ausgeprägt ist, teilt man die Porphyrien in **hepatische** und die selten auftretenden **erythropoetischen** Formen ein.

Von den hepatischen Porphyrien gibt es **akute** und **chronische** Verlaufsformen:

- Reichern sich **Porphyrin-Vorstufen** an, so resultiert eine **akute Porphyrie** mit **neurologischer** Symptomatik (Lähmungen, Krampfanfälle). Der häufigste Vertreter dieser Form ist die dominant vererbte **akute intermittierende Porphyrie** mit einem Mangel an **Porphobilinogen-Desaminase**.
- Reichern sich im Gegensatz dazu fertige **Porphyrine** an, so entsteht eine **chronische Porphyrie** mit **kutaner** Symptomatik. Die chronische hepatische Porphyrie (**Porphyria cutanea tarda**, **PCT**) aus dem Fall ist die häufigste Porphyrie. Bei ihr liegt eine verminderte Aktivität der **Uroporphyrinogen-Decarboxylase** vor. Sie wird zu 50% dominant vererbt, daneben gibt es noch erworbene Formen. Kommt es zum Ausbruch der Erkrankung, so lässt sich dies in 70% der Fälle auf einen **jahrelangen Alkoholmissbrauch** mit geschädigter Leber und weiterer Abnahme der hepatischen **Decarboxylase**-Aktivität zurückführen (s. Fallbeispiel). Uroporphyrinogen III und nach Oxidation auch Uroporphyrin III reichern sich in den Leberzellen an und werden über den Blutweg im Körper verteilt. Sie schädigen Leberzellen und wirken in der Haut fotosensibilisierend, d. h. dass die lichtexponierte Haut geschädigt wird und mit Hyperpigmentierung, Blasen- und Narbenbildung reagiert. Ursache hierfür ist, dass die **farbigen Porphyrine** – im Gegensatz zu den Porphyrin-Vorstufen – ein **konjugiertes Doppelbindungssystem** enthalten, dass **Licht im sichtbaren und im UV-A-Bereich absorbieren** kann. Die Porphyrine übertragen die Energie aus dem UV-A-Licht auf Sauerstoff, der dann Membranen oxidiert und so die Zellen angreift. Der erhöhte Porphyringehalt im 24-Stunden-Sammelurin ermöglicht die Diagnose der Erkrankung. Der Körper versucht die drohende Anämie durch eine gesteigerte Erythropoese und Eisenresorption zu kompensieren. Eine resultierende Eisenüberladung kann mit Aderlässen behandelt werden. Die Prognose hängt von einer strikten Alkoholmeidung und dem Schutz der Haut vor Sonnenlicht ab.

ZUSATZTHEMEN FÜR LERNGRUPPEN

Akute intermittierende Porphyrie

Eisenstoffwechsel

24 Aminosäuren

24.1 Nennen Sie Funktionen von Aminosäuren!

- Bausteine der Peptide und Proteine (s. Fall 3)
- Bausteine von Lipiden (z. B. Serin)
- Neurotransmitter (Glutamat, Aspartat, Glycin) oder Vorstufen von Neurotransmittern (z. B. Glutamat als Vorstufe von GABA)
- Vorstufen der Glukoneogenese

→ Fall 24 Seite 24

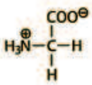
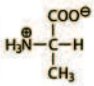
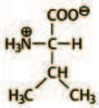
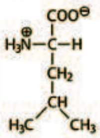
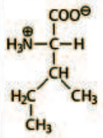
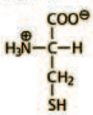
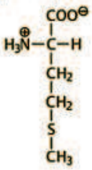
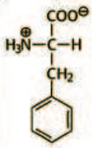
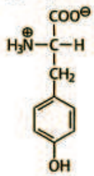
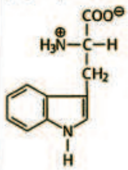
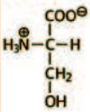
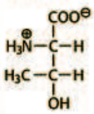
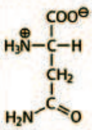
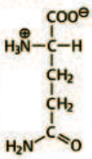
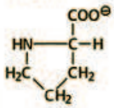
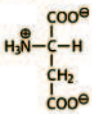
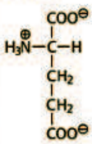
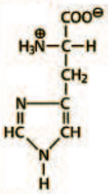
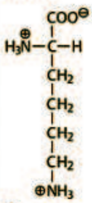
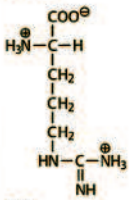
- Stickstoff- und Kohlenstoffdonatoren bei der Purin- und Pyrimidinsynthese (s. Fälle 37 und 55)
- Vorstufen biogener Amine (s. Fall 62)
- Vorstufe der Hämbiosynthese (Glycin)

24.2 Was sind proteinogene Aminosäuren? Nennen Sie alle proteinogenen Aminosäuren!

Proteinogene Aminosäuren sind Aminosäuren, die bei der Proteinbiosynthese in Proteine eingebaut werden. Es gibt 20 proteinogene Aminosäuren (s. Abb.).

Machmal wird die Aminosäure Selenocystein als 21. proteinogene Aminosäure bezeichnet.

Proteinogene Aminosäuren

aliphatische Aminosäuren					
Aminosäure (Abkürzung)	Glycin (Gly, G)	Alanin (Ala, A)	Valin (Val, V)	Leucin (Leu, L)	Isoleucin (Ile, I)
Struktur					
essenziell?	nein	nein	ja	ja	ja
schwefelhaltige Aminosäuren			aromatische Aminosäuren		
Aminosäure (Abkürzung)	Cystein (Cys, C)	Methionin (Met, M)	Phenylalanin (Phe, F)	Tyrosin (Tyr, Y)	Tryptophan (Trp, W)
Struktur					
essenziell?	nein	ja	ja	nein	ja
neutrale Aminosäuren					Prolin
Aminosäure (Abkürzung)	Serin (Ser, S)	Threonin (Thr, T)	Asparagin (Asn, N)	Glutamin (Gln, Q)	Prolin (Pro, P)
Struktur					
essenziell?	nein	ja	nein	nein	nein
saure Aminosäuren			basische Aminosäuren		
Aminosäure (Abkürzung)	Aspartat (Asp, D)	Glutamat (Glu, E)	Histidin (His, H)	Lysin (Lys, K)	Arginin (Arg, R)
Struktur					
essenziell?	nein	nein	nein	ja	nein

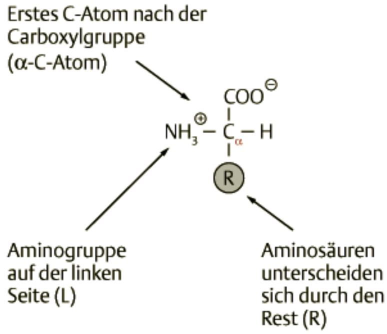
→ Fall 24 Seite 24

24.3 Was versteht man unter essenziellen Aminosäuren? Welche Aminosäuren gehören dazu?

Essenzielle Aminosäuren kann der Mensch nicht selbst synthetisieren; sie müssen daher mit der Nahrung zugeführt werden. 8 der 20 Aminosäuren sind essenziell, und zwar: Valin, Leucin, Isoleucin, Threonin, Tryptophan, Phenylalanin, Lysin, Methionin.

24.4 Aus welchem Grundgerüst sind die proteinogenen Aminosäuren aufgebaut?

- Alle 20 proteinogenen Aminosäuren (bis auf Prolin) besitzen das gleiche Grundgerüst mit einem **zentralem C-Atom**, einer **Aminogruppe** (Amino-) am zentralen C-Atom (bzw. zweiten und damit α-C-Atom) sowie einer **Carboxylgruppe** (-säure). Es handelt sich also um Aminocarbonsäuren.
- Die Aminosäuren unterscheiden sich in ihrem **Rest** (R). Mit Ausnahme des Glycins tragen alle Aminosäuren 4 verschiedene Reste am zentralen α-C-Atom. Aus diesem Grund stellt das α-C-Atom ein chirales Zentrum dar (Ausnahme: Glycin). Dementsprechend können die proteinogenen Aminosäuren als L- oder D-Enantiomere vorliegen. Die proteinogenen Aminosäuren liegen immer als L-Aminosäuren vor.



Grundgerüst der L-Aminosäuren

Kommentar

Proteinogene und nichtproteinogene Aminosäuren: Aminosäuren übernehmen im Körper viele Funktionen (s. Antwort zur Frage 24.1). Zum Aufbau von Proteinen sind 20 Aminosäuren erforderlich (sog. **proteinogene Aminosäuren**), von denen acht essenziell sind (s. Antworten zu Fragen 24.2 und 24.3). Das Grundgerüst der proteinogenen Aminosäuren ist immer gleich (s. Antwort zur Frage 24.4). Die Einteilung der proteinogenen Aminosäuren kann nach verschiedenen Gesichtspunkten erfolgen, z. B. ob die Aminosäuren verzweigt oder aromatisch sind, eine Schwefelgruppe oder Hydroxygruppen enthalten.

Neben den proteinogenen Aminosäuren existieren **nichtproteinogene Aminosäuren**, die nicht bei der Proteinbiosynthese verwendet werden, weil sie nicht im genetischen Code abgebildet sind. Man unterscheidet zwischen

- nichtproteinogenen Aminosäuren, die aus proteinogenen Aminosäuren durch **posttranslationale Modifizierung** (s. u.) im Proteinverband entstanden sind
- und nichtproteinogenen Aminosäuren, die **im Intermediärstoffwechsel auftreten und nicht in Proteine eingebaut werden**. Hierzu zählen z. B. Ornithin und Citrullin, die im Harnstoffzyklus eine Rolle spielen (s. Fall 33); Homocystein, welches Zwischenprodukt im Methioninstoffwechsel ist (s. Fall 21); L-Dopa, welches Zwischenprodukt in der Katecholaminbiosynthese ist (s. Fall 13) und β-Alanin, welches Bestandteil von Coenzym A ist.

Posttranslationale Modifizierung von Aminosäuren: Einige Peptide und Proteine werden nach der Translation enzymatisch modifiziert (sog. posttranslationale Modifizierung). Ort der Modifikationen sind **endoplasmatisches Retikulum** und **Golgi-Apparat**. Da die Carboxyl- und Aminogruppen des Aminosäuregrundgerüsts fast vollständig in die Peptidbindungen (s. Fall 3) eingebunden sind, betrifft die Modifizierung v. a. die Aminosäuren mit **polaren Gruppen in den Seitenketten** (z. B. Phosphorylierung der OH-Gruppe von Serin, Threonin, Tyrosin; Glykosylierung der OH-Gruppen von Serin, Threonin).

Künstliche Ernährung (Syn. parenterale Ernährung): Eine künstliche Ernährung ist dann notwendig, wenn ein Mensch oral oder enteral nicht mit genügend Nahrung und Flüssigkeit versorgt werden kann. Ursachen hierfür können z. B. Bewusstlosigkeit (s. Fallbeispiel),

➜ Fall 24 Seite 24

Schluckstörungen oder gastrointestinale Erkrankungen sein. Unter Umgehung des Verdauungstraktes (parenteral) werden über eine Vene die für den Körper notwendigen Nahrungsbestandteile (Glukose, Aminosäuren, Fette, Vitamine, Spurenelemente, Elektrolyte) appliziert.

ZUSATZTHEMEN FÜR LERNGRUPPEN

Säure-Basen-Eigenschaften von Aminosäuren

Berechung des isoelektrischen Punkts von Aminosäuren

Harnstoffzyklus

Trennung und Nachweis von Aminosäuren

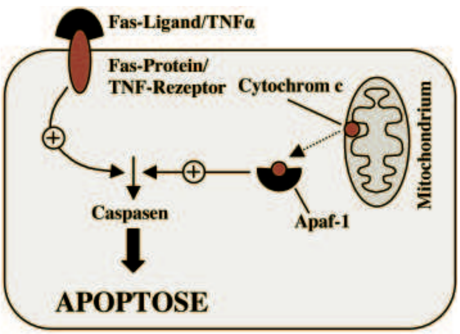
! 25 Apoptose

25.1 Was ist Apoptose?

- Programmierter Zelltod: Absterben von Zellen, die nicht mehr gebraucht werden oder die eine Gefahr für den Körper darstellen
- Bedeutung u. a. für Wachstum und Differenzierung, Entwicklung des Immunsystems, Absterben virusbefallener Zellen und Tumorzellen

25.2 Über welche Mechanismen kann die Apoptose ausgelöst werden?

- **Apotose von außen induziert:**
  - Bindung eines Fas-Liganden, ein Membranprotein der TNFα-Familie, aus aktivierten zytotoxischen T-Lymphozyten oder natürlichen Killerzellen (NK-Zellen) an das Fas-Protein von Zellen
  - oder Bindung von TNFα (Tumornekrosefaktor α) aus Makrophagen an den TNF-Rezeptor von Zellen
    → Auslösung einer Kaskade, bei der proteolytische Enzyme (Caspasen = **c**ysteinabhängige **asp**artatspezifische Prote**asen**) aktiviert werden, die die Apoptose einleiten
- **Apoptose von innen induziert:** freigesetztes Cytochrom c aus dem Intermembranraum von Mitochondrien bindet an ein Adaptor-Protein (Apaf-1) und kann dadurch weitere Caspasen aktivieren, die ebenfalls die Apoptose einleiten.



Auslösung von Apoptose von außen und innen

25.3 Welche Moleküle fördern die Apoptose, welche Moleküle hemmen die Apoptose?

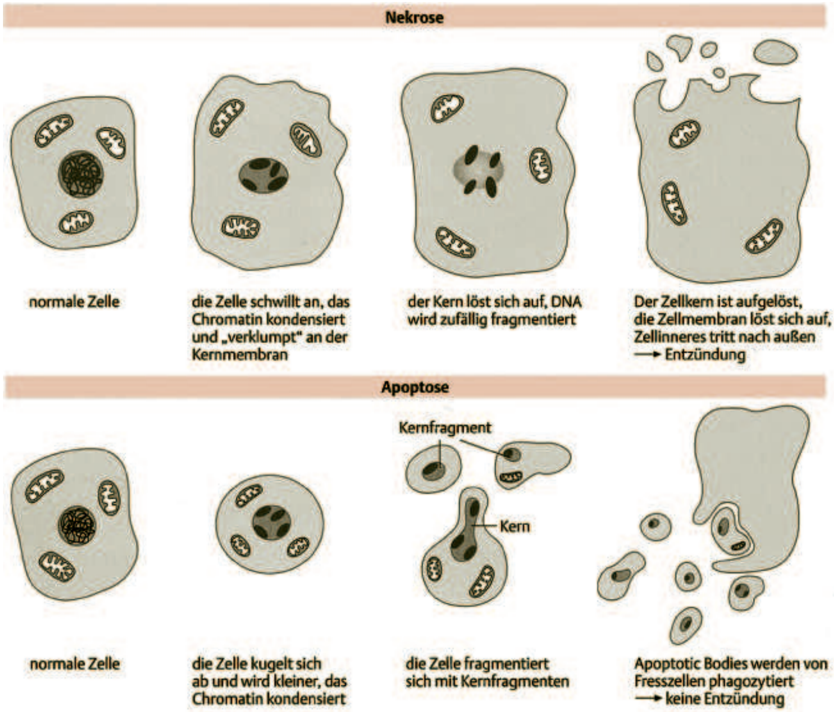
Durch Proteine der Bcl-2- und der IAP-Familie kann die Apoptose gefördert oder gehemmt werden:

- **Proteine der Bcl-2-Familie:** 9 Proteine der Bcl-2 Familie fördern die Apoptose, 6 Proteine der Bcl-2-Familie hemmen die Apoptose; z. B.
  - Proteine Bax und Bak fördern die Freisetzung von Cytochrom c aus den Mitochondrien und damit auch die Apoptose
  - Protein Bcl-2 hemmt die Freisetzung von Cytochrom c aus den Mitochondrien und damit auch die Apoptose
- **Proteine der IAP-Familie** (Inhibitor of Apoptosis):
  - Binden an Procaspasen und unterdrücken dadurch deren Aktivierung; dies hemmt die Apoptose
  - Binden sich an Caspasen und hemmen dadurch die Apoptose

→ Fall 25 Seite 25

25.4 Wie unterscheidet sich die Apoptose von der Nekrose?

- **Apoptose:**
  - Abtötung einzelner Zellen in einem Gewebe
  - Morphologische Zeichen: Erhaltung der Membranintegrität, Schrumpfung des Zellkerns, Chromatinkondensation, DNA-Fragmentierung
  - Apoptotische Zellen werden von Makrophagen entsorgt
  - Keine Entzündungsreaktion („sauberer“ Zelltod)
- **Nekrose:**
  - Absterben mehrerer Zellen in einem Gewebe
  - Morphologische Zeichen: Zellschwellung, Verlust der Membranintegrität, DNA-Abbau erst relativ spät
  - Häufig Entzündungsreaktion („schmutziger“ Zelltod)



Unterschied zwischen Nekrose und Apoptose

Kommentar

Apoptose: Das Wort Apoptose stammt aus dem Griechischen und bedeutet Herabfallen, wie etwa die Blätter im Herbst. Vergleicht man eine Kaulquappe mit einem Forsch, so fallen zwei markante Unterschiede auf: Erstens hat der Frosch längere Beine, und zweitens hat er keinen Schwanz mehr. Die Zellen des Schwanzes sind „sauber“ zugrunde gegangen, **ohne eine Entzündungsreaktion hervorzurufen**. Dies ist Kennzeichen der Apoptose. Durch den programmierten Zelltod sterben Zellen ab, die nicht mehr gebraucht werden, oder die gefährlich für den eigenen Körper sein könnten (s. Antwort zur Frage 25.1).

Auch bei der Entwicklung des Menschen spielt die Apoptose eine entscheidende Rolle. Das betrifft die Entwicklung der Organe in der Embryonalentwicklung, die Ausdifferenzierung des Immunsystems oder das Absterben überzählig angelegter Neurone. Selbst beim Erwachsenen

→ Fall 25 Seite 25

findet ständig Apoptose statt. So sterben täglich Milliarden von Zellen in hochproliferativen Geweben wie dem Darmepithel ab.

Apoptotische Signale können von außen oder von innen kommen (s. Antwort zur Frage 25.2). Dadurch werden proteolytische Enzyme (**Caspasen**) aktiviert, die die Apoptose einleiten. Moleküle, die die Struktur der Zelle aufrechterhalten, werden dann durch Proteolyse zerstört. Die Zerstörung betrifft beispielsweise das Laminin der Kernhülle. Durch Aktivierung von DNAsen (CAD, caspase activated DNAse) wird die DNA in apoptotischen Zellen fragmentiert. Schließlich geht die Zelle schnell und „sauber" zugrunde.

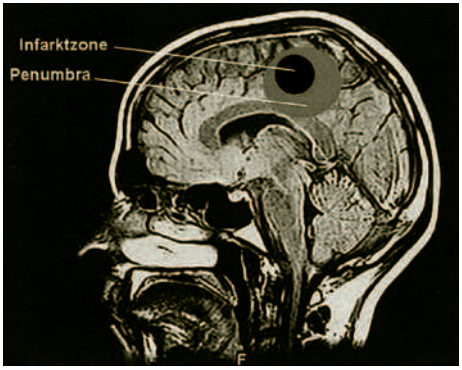
Förderung und Hemmung von Apoptose: s. Antwort zur Frage 25.3. Eine wichtige Rolle spielt hierbei auch das **Protein Trp 53**, welches Produkt des **Tumorsuppressorgens Trp 53** (alte Bezeichnung: p 53) ist (s. auch Fall 70). Bei DNA-Schädigung wird dieses Protein verstärkt von der geschädigten Zelle produziert. Das Protein Trp 53 führt dann zum **Stillstand des Zellzyklus in der G1-Phase** und wirkt außerdem als Transkriptionsfaktor, der die verstärkte Herstellung von apoptosefördernden Proteinen (z. B. **Bax**) induziert. Bax leitet dann die Apoptose der geschädigten Zelle ein. Wenn das Protein Trp53 in seiner Funktion gestört ist, ist auch die Induktion der Apoptose geschädigter Zellen behindert. Da die geschädigten Zellen dementsprechend nicht mehr zugrunde gehen, ist eine Funktionsstörung von Trp 53 mit einer erhöhten Krebsrate assoziiert.

Schlaganfall: Als Schlaganfall werden **akute Durchblutungsstörungen des Gehirns** bezeichnet, die zu einem **Untergang von Hirnzellen** führen. Ursache ist meist ein **Gefäßverschluss**, seltener eine Blutung. Durch den Gefäßverschluss wird das Gehirn in einem bestimmten Gebiet mit Sauerstoff und Substraten unterversorgt (**zerebrale Ischämie**). Es werden verschiedene Schädigungskaskaden in Gang gesetzt, die zum Absterben von Hirnzellen in diesem Gebiet führen (**Hirninfarkt**). Um dieses Infarktgebiet liegt anfangs ein mangelversorgtes Gebiet (**Penumbra**, lat. Halbschatten, s. Abb.). Erfolgt keine Therapie, sterben auch die Zellen der Penumbra ab.

Beim Schlaganfall tritt je nach Lokalisation der Schädigung eine Lähmung der kontralateralen Körperhälfte (**Hemiparese**) auf und – falls die sprachdominante Hirnhälfte betroffen ist – eine zentrale Sprachstörung (**Aphasie**). Bei dem Patienten im Fallbeispiel befindet sich der Hirninfarkt links. Die sprachdominante Hirnhälfte ist betroffen, und es kommt zu einer Sprachstörung. Kontralateral – in diesem Fall also rechts – ist der Körper gelähmt.

Bei Verdacht auf Schlaganfall muss eine **Computertomographie (CT) des Schädels** erfolgen. Anhand des CT lässt sich eine akute Hirnblutung als Schlaganfallursache ausschließen oder feststellen. Dies ist wichtig, weil sich die Therapie des Hirninfarkts von der Therapie der Hirnblutung unterscheidet.

Die Therapie umfasst beim Schlaganfall immer Allgemeinmaßnahmen wie Sicherung der Vitalfunktionen (Herz-Kreislauffunktionen, Atmung). Bei Hirninfarkt werden zusätzlich gerinnungshemmende Substanzen (z. B. Acetylsalicylsäure) eingesetzt. Auch kann versucht werden, den Gefäßverschluss durch eine Lysetherapie zu beseitigen. Ziel aller Therapiemaßnahmen ist es, die mangelversorgten Hirnzellen der Penumbra zu retten und damit den Verlust von Hirnsubstanz so gering wie möglich zu halten.



Beim Hirninfarkt entsteht ein mit Sauerstoff und Substraten unterversorgtes Areal mit Untergang der Hirnzellen (Infarktzone). Um diese Infarktzone liegt anfangs ein mangelversorgtes Areal (Penumbra). Erfolgt keine Therapie, sterben auch die Zellen der Penumbra ab. Durch Therapiemaßnahmen kann dieses Gebiet gerettet werden.

ZUSATZTHEMEN FÜR LERNGRUPPEN

Bedeutung der Apoptose für die Entstehung der Immuntoleranz

Onkologische Bedeutung der Apoptose

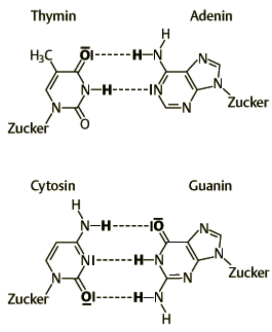
➜ Fall 25 Seite 25

26.1 Worum handelt es sich bei DNA? Was ist ihre Funktion?

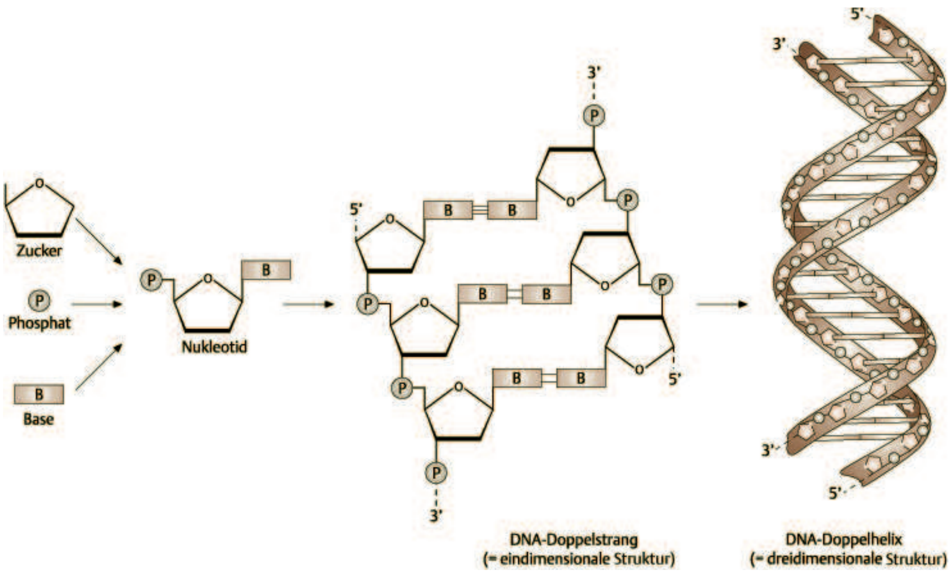
- DNA (Desoxyribonukleinsäure) enthält die **genetische Information** (Erbgut) und kommt in Zellkern und Mitochondrien vor.
- Sie kann **identisch verdoppelt** werden und damit ihre genetische Information identisch an ihre Tochterzellen weitergeben (Replikation, s. Fall 60).
- Sie enthält in verschlüsselter Form Informationen für den **Bauplan von Proteinen** (Proteinbiosynthese bzw. Translation, s. Fall 47).

26.2 Wie ist die DNA aufgebaut?

- DNA besteht aus **2 Polynukleotidsträngen**, die über Wasserstoffbrückenbindungen miteinander verbunden sind.
- Polynukleotide = viele aneinandergereihte Nukleotide
- Aufbau eines DNA-Nukleotids (Desoxyribonukleotid):
  - Base (**Adenin** [A], **Guanin** [G], **Thymin** [T], **Cytosin** [C])
  - Zucker (**Desoxyribose**)
  - **Phosphat**
- Desoxyribonukleotide werden über **3,5-Phosphodiesterbindungen** zu Polynukleotidsträngen verknüpft; am Beginn des Stranges liegt ein 5-Phosphatende, am Ende des Stranges ein 3'-OH-Ende frei → es entsteht eine Polarität der DNA.
- 2 Polynukleotidstränge entgegengesetzter Polarität, d. h. der eine verläuft in 3-5-Richtung, der andere in 5-3-Richtung (= antiparallel), winden sich in einer **Doppelhelix** umeinander, dabei paaren sich komplementäre Basen miteinander (Adenin mit Thymin; Cytosin mit Guanin).
- Die Stabilisierung der Doppelhelix erfolgt durch Wasserstoffbrückenbindung zwischen komplementären Basen:
  - Adenin und Thymin bilden 2 Wasserstoffbrücken aus (A=T)
  - Cytosin und Guanin bilden 3 Wasserstoffbrücken aus (C≡G)



Basenpaarung in der DNA



Aufbau der DNA

→ Fall 26 Seite 26

!!! 26.3 Nennen Sie einen wichtigen Mechanismus der DNA-Schädigung durch UV-Strahlen!

UV-Strahlung kann dazu führen, dass sich **2 auf demselben Strang benachbarte Thyminbasen kovalent miteinander verbinden** (Dimerisierung). Die Wasserstoffbrücken mit den gegenüberliegenden Basen heben sich auf. Die Folgen sind:

- Störung der Replikation (die genetische Information kann nicht mehr identisch an die Tochterzellen weitergegeben werden)
- Störung der Transkription (die genetische Information kann nicht mehr auf eine RNA umgeschrieben werden, die als Vorlage für die Synthese der Proteine [Translation] dient)
- Strangbrüche der DNA.

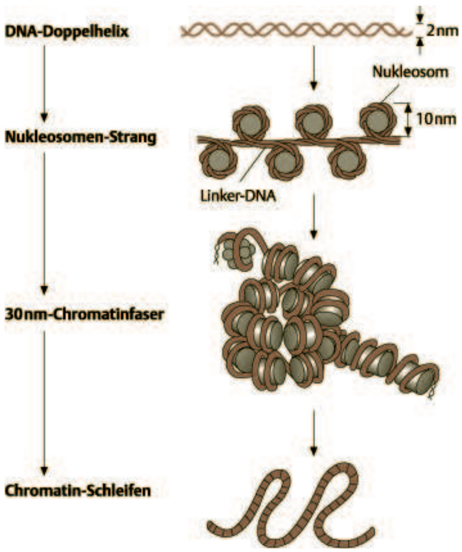
26.4 Nennen und erläutern Sie DNA-Reparaturmechanismen!

Reparatur von Basenschäden: Hier ist die Basenfolge nur eines DNA-Stranges geschädigt, somit kann der intakte Strang als Vorlage für den geschädigten Bereich dienen.

- **Basenexzisionsreparatur:**
  - Trennen der beschädigten Base durch eine DNA-Glykosylase vom zugehörigen Desoxyribosephosphat
  - Herausschneiden des übriggebliebenen Desoxyribosephosphats aus der DNA durch eine Endonuklease
  - Einbau des richtigen Nukleotids durch die DNA-Polymerase anhand des als Vorlage dienenden komplementären DNA-Strangs
  - Verknüpfung des neuen Nukleotids durch die DNA-Ligase mit der DNA
- **Nukleotidexzisionsreparatur:** erfolgt wie die Basenexzisionsreparatur; Unterschiede:
  - Eine DNA-Helikase und eine Nuklease schneiden Nukleotidsequenzen aus 10–20 Nukleotiden aus der DNA.
  - Base und Desoxyribosephosphat werden nicht getrennt entfernt, sondern zusammen, also als Nukleotid.
- **Korrekturlesen durch DNA-Polymerasen:** DNA-Polymerasen besitzen neben der Polymeraseaktivität auch 5'-3'-Exonukleaseaktivität, d. h. sie entfernen während der Synthese des DNA-Stranges fehlerhaft eingebaute Nukleotide und ersetzen sie durch die richtigen Nukleotide.

26.5 Stellen Sie Funktion und Aufbau des Chromatins dar!

- Die saure und negativ geladene DNA ist an basische und positiv geladene Proteine (sog. Histone) gebunden. Dies ermöglicht eine **komprimierte Verpackung** im Zellkern.
- **Histone:**
  - Man unterscheidet 5 Histontypen (H1, H2A, H2B, H3, H4).
  - Sie besitzen einen hohen Anteil basischer Aminosäuren (Arginin, Lysin).
- Je 2 Moleküle H2A, H2B, H3 und H4 bilden ein **Histonoktamer**, um das sich ein ca. 150 Basenpaar (bp) langer DNA-Abschnitt wickelt. Es entsteht ein **Nukleosom**.
- Nukleosomen sind durch ca. 50 bp lange DNA-Verbindungsstücke (Linker-DNA) miteinander verknüpft, so dass ein **Nukleosomenstrang** entsteht. An der Linker-DNA ist H1 angelagert.
- Der Nukleosomenstrang ist spiralig aufgewikkelt, es entsteht die sog. **30 nm-Chromatinfaser** (Solenoid).
- Die 30 nm-Chromatinfaser wird durch Nicht-Histonproteine (z. B. Enzyme der Replikation und Transkription, Steroidhormon-Rezeptorkomplexen) zu **Chromatinschleifen** gewunden.



Aufbau des Chromatins

→ Fall 26 Seite 26

- Als Chromatin bezeichnet man die DNA mit assoziierten Proteinen (Histone, Nicht-Histone). Man unterscheidet zwischen:
  - **Euchromatin:** hier liegt die DNA dekomprimiert vor und ist für die Transkription zugänglich.
  - **Heterochromatin:** hier ist die DNA stark komprimiert und nur teilweise für die Transkription zugänglich.

Kommentar

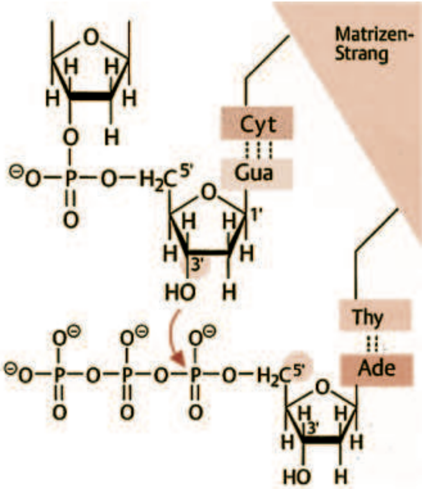
Bausteine und Einteilung der Nukleinsäuren: Nukleinsäuren sind **Polynukleotide**, bestehen also aus vielen aneinandergereihten Nukleotiden. Nukleotide bestehen aus:

- **Base** – entweder Purinbase (Adenin, Guanin) oder Pyrimidinbase (Uracil, Thymin, Cytosin)
- **Zucker** (Kohlenhydrat) – entweder Desoxyribose oder Ribose
- **Phosphat.**

Durch Verbindung der verschiedenen Basen mit Zucker und Phosphat entstehen die Nukleotide Adenosinmonophosphat (**AMP**), Guanosinmonophosphat (**GMP**), Uridinmonophosphat (**UMP**), Thymidinmonophosphat (**TMP**) und Cytidinmonophosphat (**CMP**).
Nach dem in den Nukleotiden enthaltenen **Kohlenhydrat** unterscheidet man:

- Desoxyribonukleotide, die **Desoxyribose** enthalten und Grundbausteine der **Desoxyribonukleinsäure (DNA)** sind. Die DNA ist Träger der genetischen Information (s. Antworten zu Fragen 26.1 und 26.2). Die genetische Information ist durch die Basensequenz kodiert, wobei drei Basen (Triplett) für jeweils eine Aminosäure kodieren (sog. genetischer Code, s. Fall 47).
- Ribonukleotide, die **Ribose** enthalten und Grundbausteine der **Ribonukleinsäure (RNA)** sind. Die RNA spielt eine Rolle bei Transkription (s. Fall 17) und Translation (s. Fall 47). Im Gegensatz zur DNA enthält RNA statt der Base Thymin die Base **Uracil** und ist **einsträngig**. Durch intramolekulare Wasserstoffbrückenbindung zwischen einigen komplementären Basen kann die RNA an einigen Stellen auch als „Doppelstrang“ vorliegen; hierdurch bilden sich z. B. fingerförmige oder kleeblattartige Strukturen.

Synthese der Nukleinsäuren: Nukleinsäuren bestehen aus der **M**onophosphatform der Nukleotide (AMP, GMP, UMP, TMP, CMP, s. oben). Für die Synthese der Nukleinsäuren werden die energiereichen **T**riphosphatformen der Nukleotide benötigt, d. h. **ATP**, **GTP**, **UTP**, **TTP** und **CTP**. Durch Abspaltung zweier Phosphatreste (Pyrophosphat) wird genügend Energie frei, um die Nukleotide miteinander zu verbinden. Dabei wird das C-Atom 3 des Zuckers eines Nukleotids mit dem Phosphat, das am C-Atom 5 des Zuckers des nächsten Nukleotids hängt, verbunden (verestert). Es entsteht eine 3,5-Phosphodiesterbindung.



Verknüpfung zweier Nukleotide bei der Synthese der Nukleinsäuren

Struktur der DNA: s. Antwort zur Frage 26.2. Die DNA besitzt wie die Proteine verschiedene Strukturen:

Die **Primärstruktur** ergibt sich aus der Sequenz der Nukleotide bzw. Basen.

Die **Sekundärstruktur** ergibt sich aus der Paarung komplementärer Basen innerhalb des Doppelstranges. Dabei werden Wasserstoffbrückenbindungen zwischen den Basen Adenin und Thymin (**A=T**) sowie zwischen den Basen

➜ Fall 26 Seite 26

Guanin und Cytosin (C≡G) ausgebildet. Eine Purinbase wird somit immer mit einer Pyrimidinbase gepaart. Das Verhältnis Purin zu Pyrimidin in der DNA beträgt somit 1:1. Aufgrund der festgelegten Basenpaarung legt die Basensequenz des einen DNA-Stranges die Basensequenz des anderen DNA-Stranges der DNA-Doppelhelix fest. Für die Ausprägung der Basenpaarung ist wichtig, dass die beiden Polynukleotidstränge der DNA **antiparallel**, d. h. in gegensätzlicher Richtung verlaufen.

Die **Tertiärstruktur** ergibt sich aus der Anordnung aller Atome im Raum. Die DNA bildet eine Doppelhelix, d. h. die beiden DNA-Stränge sind gegeneinander verdrillt. Die Doppelhelix kommt in vivo in zwei Konformationen vor:

- Die DNA liegt in vivo größtenteils in der **B-Konformation** vor. Hierbei ist die Doppelhelix **rechtsgängig** und die Basen sind annähernd rechtwinklig zur Helixachse gestapelt. Eine volle Helixwindung von 360° enthält zehn Basenpaare und ist 3,4 nm hoch. Zwischen den Strängen gibt es zwei unterschiedlich breite Furchen. DNA-bindende Proteine und Transkriptionsfaktoren lagern sich v. a. an die besser zugänglichen Basen im Bereich der **großen Furche** an.
- Ein sehr geringer Anteil der DNA liegt in vivo in der **Z-Konformation** vor; die Doppelhelix ist linksgängig, und es finden sich zwölf Basenpaare pro Windung.

DNA-Schädigung und -Reparatur: Die DNA kann durch Einwirkung von chemischen Substanzen oder Strahlung geschädigt werden.
Zu den **chemischen Substanzen** gehören z. B. alkylierende Verbindungen, die eine kovalente Brückenbildung zwischen den DNA-Strängen bewirken, die die Replikation hemmen.

UV-Strahlung bewirkt die Bildung kovalenter Bindungen zwischen benachbarten Pyrimidinbasen (z. B. Dimerisierung von Thymin, s. Antwort zur Frage 26.3). Dadurch werden Replikation und Transkription gestört, d. h. falsche Basen in die Tochterstränge oder die mRNA eingebaut.

Röntgenstrahlung gibt beim Eindringen in die Zelle Energie ab. Dies kann z. B. zu DNA-Strangbrüchen, Zerstörung von Basen und Desoxyribosephosphat führen.

Um die DNA-Schäden zu beheben, stehen eine Reihe von **Reparaturmechanismen** zur Verfügung (s. Antwort zur Frage 26.4). Können die DNA-Schäden nicht mehr ausreichend repariert werden, können Mutationen die Krebsentstehung begünstigen (s. Fall 70).

ZUSATZTHEMEN FÜR LERNGRUPPEN

Replikation, Transkription und Translation und deren Hemmstoffe

Nukleotidstoffwechsel

Zellzyklus

Verschlüsselung der genetischen Information (sog. genetischer Code)

Krebsentstehung

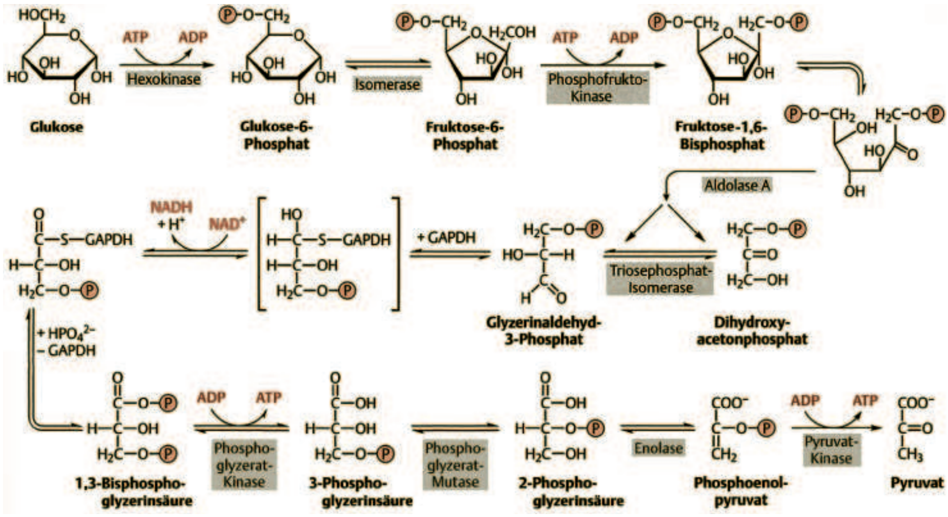
RNA (Typen, Aufgaben)

27 Glykolyse

27.1 Erläutern Sie den Ablauf der Glykolyse!

- Phosporylierung von **Glukose** durch die Hexokinase oder Glukokinase zu **Glukose-6-Phosphat**
- Isomerisierung von Glukose-6-Phosphat durch eine Isomerase zu **Fruktose-6-Phosphat**
- Phosporylierung von Fruktose-6-Phosphat durch die Phosphofruktokinase zu **Fruktose-1,6-Bisphosphat**
- Spaltung von Fruktose-1,6-Bisphosphat durch die Aldolase A in die Triosen **Glyzerinaldehyd-3-Phosphat** (GAP) und **Dihydroxyacetonphosphat** (DAP) (über die Triosephosphatisomerase-Reaktion können die beiden Triosen ineinander umgewandelt werden; im folgenden wird nur Glyzerinaldehyd-3-Phosphat weiter abgebaut, so dass es aus dieser Reaktion gewonnen wird)
- Oxidierung (Dehydrierung) von Glyzerinaldehyd-3-Phosphat durch die Glyzerinaldehyd-

→ Fall 27 Seite 27



Glykolyse (Intermediär wird zwischen dem Substrat Glyzerinaldehyd-3-Phosphat und dem Enzym Glyzerinaldehydphosphatdehydrogenase [GAPDH] ein Komplex gebildet.)

phosphatdehydrogenase (GAPDH) zu **1,3-Bisphosphoglyzerinsäure** (1,3-BPG; Syn. 1,3-Bisphosphoglyzerat); dabei entsteht intermediär ein energiereicher Thioester und H_2 wird auf NAD^+ übertragen (→ **$NADH+H^+$**)
- Übertragen eines Phosphatrestes von 1,3-Bisphosphoglyzerinsäure durch die Phosphoglyzeratkinase auf ein ADP (→ **ATP**); es entsteht **3-Phosphoglyzerinsäure**
- Umwandlung von 3-Phosphoglyzerinsäure durch die Phosphoglyzeratmutase in **2-Phosphoglyzerinsäure**
- Abspaltung von Wasser von der 2-Phosphoglyzerinsäure durch die Enolase; es entsteht **Phosphoenolpyruvat**
- Übertragen eines Phosphatrestes von Phosphoenolpyruvat durch die Pyruvatkinase auf ein ADP (→ **ATP**); es entsteht **Pyruvat**
- Pyruvat kann abgebaut werden:
  - **aerob** über Pyruvatdehydrogenase-Reaktion, Zitratzyklus und Atmungskette zu **H_2O** und **CO_2**
  - oder **anaerob** in der Laktatdehydrogenase-Reaktion zu **Laktat** (s. Kommentar)

27.2 Welche Aufgabe hat die Glykolyse? Erläutern Sie in diesem Zusammenhang auch den Begriff Substratkettenphosphorylierung, und benennen Sie die entsprechenden Reaktionen in der Glykolyse!

- Aufgabe der Glykolyse: Bereitstellung von Energie in Form von **ATP** durch Substratkettenphosphorylierung; läuft die Glykolyse aerob ab, wird zusätzlich $NADH+H^+$ für die Atmungskette bereitgestellt
- Bei der Substratkettenphosphorylierung wird Phosphat an ein Substrat fixiert. Dadurch entsteht eine energiereiche Bindung. So kann ATP aus ADP entstehen.
- Substratkettenphosphorylierungen der Glykolyse:
  - Phosphoglyzeratkinase-Reaktion
  - Pyruvatkinase-Reaktion

27.3 Wie wird die Glykolyse reguliert?

Die Glykolyse wird an 3 Stellen reguliert:
- **Hexokinase/Glukokinase:**
  - Aktivierung durch Insulin
  - Hemmung der Hexokinase durch ihr Produkt Glukose-6-Phosphat (*cave:* Die Glukokinase wird **nicht** durch Glukose-6-Phosphat gehemmt).
- **Phosphofruktokinase:**
  - Aktivierung durch Insulin, AMP, ADP
  - Hemmung durch Zitrat und ATP
- **Pyruvatkinase:**
  - Aktivierung durch Insulin, Fruktose-1,6-Bisphosphat
  - Hemmung durch cAMP

➜ Fall 27 Seite 27

27.4 Welche Besonderheit gibt es bei der Glykolyse in den Erythrozyten?

- Erythrozyten besitzen **keine Mitochondrien**. Daher können sie das in der Glykolyse entstandene NADH+H^+ nicht in der Atmungskette (in den Mitochondrien) wieder zu NAD^+ regenerieren. NAD^+ wird aber für den Ablauf der Glykolyse in der GAPDH-Reaktion benötigt. Durch die Laktatdehydrogenase wird Pyruvat zu Laktat reduziert und NADH+H^+ zu NAD^+ oxidiert (sog. **anaerober Modus** der Glykolyse, s. Kommentar).
- Im anaeroben Modus können eigentlich 2 ATP pro Glukose gewonnen werden (s. Kommentar). Dies ist beim Erythrozyten etwas anders: Durch eine Mutase wird ein Teil der 1,3-Bisphosphoglyzerinsäure (1,3-BPG) in **2,3-Bisphosphoglyzerinsäure (2,3-BPG)** umgewandelt. Das 2,3-BPG steht der ATP-Gewinnung nicht mehr zur Verfügung, sondern hat die Funktion, das Hämoglobin-Molekül zu stabilisieren, um die Sauerstoffabgabe im Gewebe zu verbessern. Somit werden im Erythrozyten **weniger als 2 ATP** pro Glukose gewonnen.

!!! 27.5 Warum führt ein Pyruvatkinase-Mangel der Erythrozyten zu einer Auflösung von Erythrozyten (Hämolyse)?

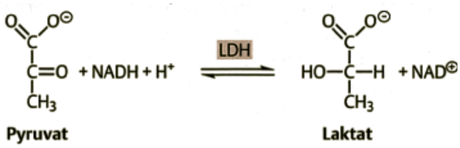
- Erythrozyten gewinnen ihre Energie (**ATP**) **nur durch Glykolyse** (kein Energiegewinn durch die Atmungskette, da die Mitochondrien fehlen). Bei Pyruvatkinase-Mangel in den Erythrozyten ist die ATP-Gewinnung nur unzureichend.
- Durch den **ATP-Mangel** kann die **Na^+-K^+-ATPase** in der Plasmamembran **nicht mehr richtig arbeiten**, dadurch wird der **Kationengradient verändert**, und es kommt zu **osmotischen Wasserbewegungen** zwischen Erythrozyten und Blutplasma. Die Zellen **verformen** sich dadurch abnorm (sog. Stechapfelform bzw. Akanthozyten, s. Fallbeispiel). Diese abnorm geformten Erythrozyten werden in der Milz **verfrüht herausgefiltert und abgebaut**, können sich aber auch intravasal auflösen (Erythrozytenauflösung = Hämolyse).

Kommentar

Glykolyse: In der Glykolyse wird **Glukose** zu **Pyruvat** (**aerober** Modus) oder **Laktat** (**anaerober** Modus) abgebaut (s. Antwort zur Frage 27.1 und unten). Dabei wird in **zwei Substratkettenphosphorylierungen** Energie in Form von **ATP** gewonnen (s. Antwort zur Frage 27.2). Die Glykolyse läuft im **Zytosol** aller Körperzellen ab und kann an drei Enzymen reguliert werden (s. Antwort zur Frage 27.3).

Aerober und anaerober Modus der Glykolyse: Viele Gewebe können **Pyruvat** aus der Glykolyse durch die **Stoffwechselwege der Endoxidation** (Pyruvatdehydrogenase-Reaktion, Zitratzyklus und Atmungskette) weiter zu CO_2 und H_2O umsetzen und so **zusätzlich Energie** gewinnen. Voraussetzung hierfür ist das Vorhandensein von **Mitochondrien** und **Sauerstoff**, ohne den die Atmungskette nicht ablaufen würde. Man bezeichnet daher diesen Modus der Energiegewinnung als **aerob**. Dabei findet die Reoxidation von NADH+H^+ zu NAD^+ in der Atmungskette statt.

Kommt es zu **Sauerstoffmangel** (z. B. im arbeitenden Muskel) oder **fehlen Mitochondrien** (z. B. in den Erythrozyten), so läuft die Energiegewinnung **anaerob** ab. Dies bedeutet, dass das für die Glykolyse benötigte NADH+H^+ nicht über die Atmungskette (in den Mitochondrien) zu NAD^+ regeneriert werden kann. Dies erfolgt daher durch die **Laktatdehydrogenase-Reaktion**, bei der Pyruvat zu Laktat reduziert (hydriert) wird. Die Wasserstoffatome des NADH+H^+ werden auf Pyruvat übertragen, und damit wird NAD^+ für die Glykolyse regeneriert. Laktat kann in der Leber zu Glukose umgewandelt werden (Clukoneogenese, Cori-Zyklus, s. Fall 59).



Laktatdehydrogenase-Reaktion

➜ Fall 27 Seite 27

Energiebilanz von aerober und anaerober Glykolyse: Pro Glukosemolekül werden zuerst **zwei ATP verbraucht** (Hexokinase- und Phosphofruktokinase-Reaktion). In den beiden Substratkettenphosphorylierungen werden je ein ATP pro Triose gewonnen, d. h. insgesamt pro Glukose **vier ATP**. Die Energieausbeute der **anaeroben Glykolyse** beträgt somit **zwei ATP** pro Glukose.

Bei der **aeroben Glykolyse** schließt sich die Atmungskette an, sodass hier insgesamt **32 ATP** pro Glukose gewonnen werden (s. Fall 69).

Pyruvatkinase-Mangel: Der Pyruvatkinase-Mangel ist selten, jedoch der häufigste angeborene Defekt der Glykolyse. Durch den Pyruvatkinase-Mangel liegt in den Erythrozyten ein **Energiemangel** (ATP-Mangel) vor. Daher kommt es zu **Formveränderungen der Erythrozyten** mit verfrühtem und verstärktem Abbau der Erythrozyten (**Hämolyse**, s. Antwort zur Frage 27.5). Durch den Erythrozytenmangel liegt eine Anämie bzw. ein **Sauerstoffmangel** in den Geweben vor. Dadurch sind die Patienten schneller ermüdbar. Die **Blässe** kommt durch den Mangel an rotem Blutfarbstoff Hämoglobin zustande. Durch den verstärkten Erythrozytenabbau steigt das Häm-Abbauprodukt Bilirubin im Blut an und lagert sich u. a. in der Haut ab. Hieraus resultiert die gelbe Hautfarbe (**Ikterus**). Die Milz vergrößert sich (**Splenomegalie**), da sie verstärkt die veränderten Erythrozyten abbaut. Die Laktatdehydrogenase (LDH) als intrazelluläres Enzym wird aus den zerfallenden Erythrozyten freigesetzt und ist im Serum erhöht. Um die Anämie zu kompensieren, ist die Erythropoese verstärkt, d. h. die Retikulozytenzahl erhöht. Eine kausale Therapie ist nicht möglich. Bei sehr schwerwiegenden hämolytischen Anämien sollte die Milz entfernt werden.

ZUSATZTHEMEN FÜR LERNGRUPPEN

2,3-Bisphosphoglyzerinsäure bei der Sauerstoffbindung

Laktat und Glukoneogenese

Endoxidation: Pyruvatdehydrogenase-Reaktion, Zitratzyklus, Atmungskette

28 Parathormon, Kalzitonin, Kalzitriol

28.1 Wie lautet Ihre Verdachtsdiagnose?

Hypoparathyreoidismus nach Schilddrüsenoperation. Wahrscheinlich wurden die Epithelkörperchen bei der OP versehentlich entfernt (iatrogen).

28.2 Welche Hormone regulieren den Kalziumhaushalt? Nennen Sie jeweils Syntheseort und wichtige Funktionen!

s. Tab. S. 159

!!! 28.3 Über welche Mechanismen hält die Zelle die niedrige intrazelluläre Kalziumkonzentration aufrecht?

Transport von Kalzium aus dem Zytosol

- in das endoplasmatische Retikulum durch Ca^{2+}-ATPasen
- in das Mitochondrium durch einen mitochondrialen Uniporter
- in den Extrazellulärraum durch einen Na^+-Ca^{2+}-Austauscher; dieser nutzt einen durch die Na^+/K^+-ATPase aufgebauten Na^+-Gradienten zum sekundär-aktiven Kalziumexport
- in den Extrazellulärraum durch in der Zellmembran lokalisierte Ca^{2+}-ATPasen

→ Fall 28 Seite 28

Synthese(ort) und Wirkungen der Hormone des Kalziumhaushalts

Hormon	Parathormon	Kalzitonin	Kalzitriol (Vitamin-D-Hormon)
Synthese(ort)	Epithelkörperchen der Nebenschilddrüsen	C-Zellen der Schilddrüse	Hydroxylierung von Vitamin D_3 in Leber und Niere
Wirkungen auf Serum-Kalziumspiegel	↑	↓	↑
Wirkungen auf Knochen	Mobilisation von Kalzium und Phosphat durch Aktivierung von Osteoklasten und Proteasen	Förderung des Kalziumeinbaus, Hemmung der Osteoklasten	Mineralisation durch Osteoblastenaktivierung
Wirkungen in der Niere	Förderung der Kalziumrückresorption Förderung der Phosphatausscheidung Förderung der Kalzitriolsynthese	Förderung der Kalzium- und Phospatausscheidung	Förderung der Kalzium- und Phosphatrückresorption
Wirkungen im Darm	Förderung der Kalziumresorption	Verminderte Kalziumresorption durch Verlangsamung der intestinalen Motilität	Förderung der Kalziumresorption durch Steigerung der Synthese einer Ca^{2+}-ATPase und eines kalziumbindenden Proteins

Kommentar

Kalziumbestand im Körper: Der menschliche Körper enthält ca. 1 kg (ca. 25 mmol) Kalzium. 99 % davon sind in Form von Hydroxylapatit ($Ca_{10}[PO_4]_6[OH]_2$) **im Knochen** gebunden. Nur etwa 1 % des Kalziums befindet sich im Plasma, davon sind:

- 45 % ungebunden („frei")
- 40 % an Plasmaproteine (v. a. Albumin) gebunden
- 15 % als löslicher Komplex mit anorganischen Anionen (z. B. Phosphat, Sulfat, Zitrat) gebunden.

Bedeutung von Kalzium: Kalzium spielt bei vielen Körperfunktionen eine wichtige Rolle. So ist es beispielsweise an der **Muskelkontraktion** beteiligt, **Knochenbestandteil**, intrazellulärer Transmitter (**Second Messenger**), hat eine **stabilisierende Wirkung auf Membranen** und ist **Kofaktor bei der Blutgerinnung**. Kalzium wirkt dabei oft als Signalstoff. Schon geringe Veränderungen der Kalziumkonzentration würden daher verschiedene Signalkaskaden erheblich beeinflussen. Bei stark schwankenden Kalziumspiegeln wären häufig keine geordneten Körperfunktionen möglich, daher wird der Serumkalziumspiegel in engen Grenzen zwischen 2,2 und 2,6 mmol/l konstant gehalten.

Regulation des Kalziumhaushalts: An der Regulation des Serumkalziumspiegels sind Parathormon, Kalzitriol (Vitamin-D-Hormon) und Kalzitonin beteiligt, die sich auch gegenseitig beeinflussen (s. auch Antwort zur Frage 28.2).

Parathormon (PTH) ist ein Peptid aus 84 Aminosäuren und wird in den Epithelkörperchen der Nebenschilddrüse gebildet. Die Zellen der Epithelkörperchen „messen" den Kalziumspiegel über einen G-proteingekoppelten Kalziumrezeptor in der Membran. **Bei abfallendem Kalziumspiegel wird Parathormon synthetisiert und ausgeschüttet, um den Kalziumspiegel wieder zu erhöhen.** An den Zielzellen löst Parathormon eine cAMP-gekoppelte Kaskade aus und führt zu einer Osteoklastenaktivierung und damit **Kalziummobilisation aus dem Knochen** sowie einer Kalziumabsorption in Darm und Niere. Der Kalziumspiegel kann so schnell angehoben werden, allerdings erfolgt dies v. a. auf Kosten der Knochenmasse. Um eine langfristige Demineralisation des Knochens zu verhindern, stimuliert Parathormon gleichzeitig die **Synthese von Kalzitriol**. Dazu aktiviert es die **1α-Hydroxylase** in den Nierentubuli. Dieses Enzym katalysiert die letzte Hydroxylierung von 25-Hydroxycholekalziferol zu 1,25-Dihydroxycholekalziferol (= Kalzitriol) (s. Fall 2).

Kalzitonin wird von den parafollikulären Zellen (C-Zellen) der Schilddrüse gebildet und be-

➜ Fall 28 Seite 28

steht aus 32 Aminosäuren mit einer N-terminal gelegenen Disulfidbrücke. Es wird aus einem 136 Aminosäuren großen Präkursor freigesetzt. Kalzitonin ist der **Gegenspieler des Parathormons** und wird **bei Anstieg des Serum-Kalziumspiegels freigesetzt**. Es fördert den **Einbau von Kalzium in den Knochen** und hemmt die Osteoklastenaktivität. Gleichzeitig verringert es die Kalziumabsorption aus Darm und Nieren.

Kalzitriol (s. auch Fall 2) bewirkt eine **erneute Mineralisation des Knochens**, indem es die **Kalziumabsorption aus dem Dünndarm fördert**. Der daraus resultierende **Anstieg der Kalziumkonzentration im Blut führt zu einer Unterdrückung der Parathormonsekretion**. Dadurch wird die Osteoklastenaktivität gehemmt, die Osteoblastenaktivität gefördert, und es wird Kalzium in Form von Hydroxylapatit in den Knochen eingelagert. Da für den Knochenaufbau auch Phosphat benötigt wird, stimuliert Kalzitriol gleichzeitig die Phosphatresorption im Darm. In der Niere steigert Kalzitriol zusätzlich die Kalzium- und Phosphatresorption.

Kalziumhaushalt der Zelle: Durch eine schnelle Erhöhung der intrazellulären Kalziumkonzentration werden häufig Zellen aktiviert. Dazu steigt die Konzentration von Kalzium im Zytosol kurzzeitig von 10^{-7} auf 10^{-5}mol/l an. Beteiligt daran sind

- ligandenaktivierbare und spannungsabhängige Kalziumkanäle, die in der Zellmembran lokalisiert sind und Kalzium aus dem Extrazellulärraum in das Zytosol einströmen lassen.
- IP_3-aktivierbare und ligandenaktivierbare Kalziumkanäle, die in der Membran des endoplasmatischen Retikulums liegen und aus dem endoplasmatischen Retikulum Kalzium in das Zytosol einströmen lassen.

Um die Zelle in den Ruhezustand zurück zu versetzen und diesen aufrecht zu erhalten, wird Kalzium durch verschiedene Mechanismen wieder in intrazelluläre Organellen oder den Extrazellulärraum transportiert (s. Antwort zur Frage 28.4).

Hypokalzämie: Eine Hypokalzämie liegt bei einem Serum-Kalzium von **unter 2,2 mmol/l** (Norm 2,2–2,6 mmol/l) vor. Ursachen können beispielsweise sein:

- Störungen der Resorption von Nahrungsbestandteilen (Malabsorption)
- Vitamin-D-Stoffwechselstörungen (meist bei Niereninsuffizienz)
- Unterfunktion der Nebenschilddrüsen (Hypoparathyreoidismus), z. B. durch versehentliche Entfernung der Nebenschilddrüsen bei einer Schilddrüsenoperation (s. Fallbeispiel)
- Einnahme bestimmter Medikamente (z. B. Schleifendiuretika), die einen Kalziumverlust bedingen können.

Die klinisch bedeutsamste Auswirkung der Hypokalzämie ist die **gesteigerte Erregbarkeit von Muskeln und Nervensystem**. Es kommt zu Symptomen wie gesteigerte Reflexbereitschaft (Hyperreflexie) bis hin zu Tetanie, Krampfanfällen, Herzrhythmusstörungen, Missempfindungen (Parästhesien). Chvostek- und Trousseau-Zeichen sind bei Hypokalzämie meist positiv (s. Fallbeispiel).

ZUSATZTHEMEN FÜR LERNGRUPPEN

Rachitis

Ursachen und Symptome der Hyperkalzämie

Phosphathaushalt

29 Primäre Hämostase

29.1 Erläutern Sie kurz die Phasen der Hämostase!

- **Primäre Hämostase:** temporärer Blutungsstillstand innerhalb von Sekunden bis Minuten durch Gefäßkontraktion und Thrombozytenaggregation mit Bildung eines Thrombozytenthrombus (s. Antworten zu Fragen 29.4 und 29.5)
- **Sekundäre Hämostase (Syn. plasmatische Gerinnung, Blutgerinnung):** dauerhafter Verschluss der Blutungsquelle durch plasmatische Gerinnung mit Stabilisierung des

➜ Fall 29 Seite 29

Thrombozytenthrombus durch Fibrin. Unterteilt sich in extrinsisches und intrinsisches System (s. Fall 56).

29.2 Nennen Sie Laborparameter, mit denen die verschiedenen an der Hämostase beteiligten Systeme getestet werden können!

- **Thrombozytenzahl:** Maß für die Anzahl funktionstüchtiger Thrombozyten (Norm 150 000–450 000/μl)
- **Blutungszeit:** globales Maß für die primäre Hämostase (Norm 2–3 min)
- **Quick-Test (Thromboplastinzeit):** Testung des extrinsischen Systems (Norm >70 %; zur besseren Vergleichbarkeit gibt man die Thromboplastinzeit zunehmend als standardisierte INR [international normalized ratio] an, Norm 1,0)
- **aPTT (aktivierte partielle Thromboplastinzeit):** Testung des intrinsischen Systems (Norm 40 s)

29.3 Welcher Teil oder welche Teile des Gerinnungssystems sind bei dem Mädchen nicht richtig funktionstüchtig? Begründen Sie!

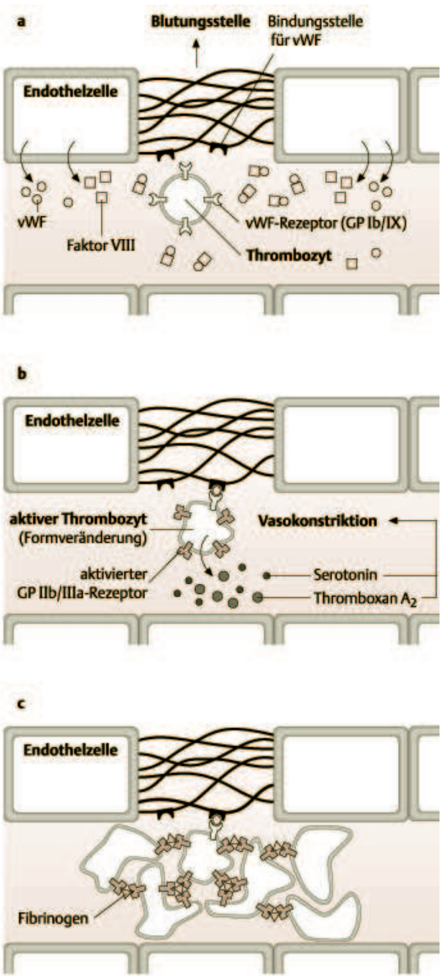
- **Störung der primären Hämostase**; Begründung:
  - Blutungszeit – als Maß für die primäre Hämostase – ist deutlich verlängert
  - von-Willebrand-Faktor (vWF) – beteiligt an der Thrombozytenreaktion bei der primären Hämostase (s. Antwort zur Frage 29.5) – ist vermindert
- **Störung des intrinsischen Systems der sekundären Hämostase**; Begründung:
  - aPTT – als Maß für das intrinsische System – ist verlängert
  - Faktor VIII (antihämophiler Faktor A) – als Bestandteil des intrinsischen Wegs (s. Fall 56) – ist vermindert

29.4 Beschreiben Sie die Gefäßreaktion der primären Hämostase!

- Aus der verletzten Gefäßwand und den Thrombozyten werden vasokonstriktorische Substanzen (Serotonin, Katecholamine) freigesetzt → dies führt zur reflektorischen Gefäßkontraktion für ca. 60 s.
- Der verringerte Blutstrom verbessert die Bedingungen für Thrombozytenaggregation und plasmatische Gerinnung.

29.5 Erläutern Sie die Thrombozytenreaktion der primären Hämostase!

- **Thrombozytenadhäsion:**
  - Bei einem Endotheldefekt wird subendotheliale Matrix (Kollagen, Fibronektin) freigelegt. An diese heften sich Thrombozyten mit Hilfe ihrer GPIb/IX-Rezeptoren (vWF-Rezeptoren).
  - Dabei wird durch den von-Willebrand-Faktor (vWF) eine stabile Brücke zwischen dem Kollagen und dem GPIb/IX-Rezeptoren der Thrombozyten gebildet.
- **Thrombozytenaktivierung und -sekretion:**
  - Durch verschiedene Stimuli (sog. Plättchenstimuli, Plättchenagonisten), z. B. Kollagen, Thrombin, ADP, werden dann die Thrombozyten aktiviert.



Thrombozytenreaktion der primären Hämostase

→ Fall 29 Seite 29

- Nach Aktivierung verändern die Thrombozyten ihre Form und entleeren in einer **Freisetzungsreaktion** aus ihren Granula Substanzen (z. B. Thromboxan A_2, Adrenalin, ADP, Serotonin), die sie selbst weiter aktivieren und weitere Thrombozyten rekrutieren. Daneben präsentieren sie in Granula gespeicherte Adhäsivproteine auf ihrer Oberfläche, u. a. GPIIb/IIIa-Rezeptoren (Fibrinogen-Rezeptoren).

- **Thrombozytenaggregation:**
  - Nach Präsentierung und Aktivierung des GPIIb/IIIa-Rezeptors durch die verschiedenen Plättchenstimuli werden die Thrombozyten untereinander durch Fibrinogen-Brücken zu einem Thrombozytenthrombus vernetzt.
  - Nach Bildung dieses Thrombozytenthrombus folgt die sekundäre Hämostase, um den Thrombozytenthrombus zu stabilisieren (s. Fall 56)

!!! 29.6 Wie funktionieren Thrombozytenaggregationshemmer?

Es gibt verschiedene Thrombozytenaggregationhemmer, die die Thrombozytenaktivierung durch verschiedene Mechanismen hemmen:

- Cyclooxygenasehemmer wie Acetylsalicylsäure (ASS, Aspirin) hemmen die Cyclooxygenase der Thrombozyten irreversibel. Die Cyclooxygenase bildet normalerweise proaggregatorisches Thromboxan A_2 (s. Fall 39), dieses wird nun nicht mehr synthetisiert.
- ADP-Rezeptor-Antagonisten (z. B. Clopidogrel) hemmen die ADP-Aktivierung der Thrombozyten und damit auch die Aktivierung des Fibrinogen-Rezeptors (GPIIb/IIIa-Rezeptor).
- GPIIb/IIIa-Rezeptor-Antagonisten (z. B. Abciximab) binden an den GPIIb/IIIa-Rezeptor (Fibrinogen-Rezeptor) auf den Thrombozyten und verhindern unmittelbar die Ausbildung von Fibrinogenbrücken zwischen den Thrombozyten.

Kommentar

Thrombozyten: Thrombozyten (Blutplättchen) sind **kernlose scheibchenförmige Bruchstücke**, die sich von **Megakaryozyten** des Knochenmarks abschnüren. In einem Mikroliter (μl) Blut finden sich 150 000–450 000 Thrombozyten. Ihre Lebensdauer beträgt ca. 10 Tage. Sie sind wesentlich an der **Hämostase** beteiligt, indem sie sich zusammenlagern (aggregieren) und Defekte der Endothelwand dadurch abdichten können.

Primäre Hämostase: Intaktes Endothel bietet den Thrombozyten keine Bindungsstelle und sezerniert zusätzlich Prostacyclin (Prostaglandin I_2) und Stickstoffmonoxid (NO), die eine Thrombozytenadhäsion hemmen. Kommt es allerdings zu einer **Endothelverletzung**, so erscheint **subendotheliale Matrix** (Kollagen, Fibronektin) im Gefäßlumen. Thrombozyten knüpfen sich mit ihren **GPIb/IX-Rezeptoren** an diese Matrix, so dass ein Pfropf (Thrombus) den Gefäßdefekt abdichtet. Der **von-Willebrand-Faktor** (vWF) aus Endothelzellen und Thrombozyten stabilisiert die Anknüpfung der Thrombozyten am Subendothel.

Durch verschiedene Stimuli (sog. Plättchenagonisten, Plättchenstimuli) werden dann die Thrombozyten zur Aggregation aktiviert. Für diese Stimuli besitzen die Thrombozyten zahlreiche Rezeptoren, z. B. für Kollagen, von-Willebrand-Faktor (vWF), Thrombin, PAF (platelet activating factor), ADP, Serotonin, Thromboxan A_2, Adrenalin. Nach Aktivierung verändern die Thrombozyten ihre Form und entleeren ihre Granula (Freisetzungsreaktion). Dabei setzen sie Substanzen frei, die aus den Megakaryozyten stammen oder die sie aus dem Plasma gefiltert haben. Sie geben dabei auch selbst Plättchenagonisten ab (ADP, Serotonin, Thromboxan A_2, Adrenalin), um ihre eigene Aktivierung zu verstärken und zusätzliche Thrombozyten zu rekrutieren. Daneben setzen sie aus ihren Granula noch weitere Produkte frei:

- Exposition von Adhäsivrezeptoren: GPIb/IX-Rezeptor (vWF-Rezeptor), GPIIb/IIIa-Rezeptor (Fibrinogen-Rezeptor)
- Adhäsivproteine: von-Willebrand-Faktor, Fibronektin, Thrombospondin, Fibrinogen
- Wachstumsfaktoren, Plättchenfaktor 4
- Gerinnungsfaktoren: TF (Gewebefaktor), V, VIII, XIII, Ca^{2+}.

  Gemeinsame Endstrecke und eigentliches Ziel der Thrombozytenstimulation ist die Aktivierung des **GPIIb/IIIa-Rezeptors** (Fibrinogen-Rezeptor). Erst durch diesen Rezeptor ist die Aggregation der Thrombozyten

➜ Fall 29 Seite 29

über Fibrinogen-Brücken möglich (s. Antwort zur Frage 29.5 und Abb.). Der primären Hämostase mit Bildung des Thrombozytenthrombus folgt die sekundäre Hämostase (Gerinnung), bei der der Thrombus durch ein Fibrin-Netzwerk stabilisiert wird (s. Fall 56).

Thrombozytenaggregationhemmer: Einige Medikamente hemmen die Thrombozytenaggregation (s. Antwort zur Frage 29.6). Sie werden eingesetzt, um die Bildung von Thromben und damit auch **Gefäßverschlüsse zu verhindern**. Dies ist z. B. bei erhöhter Thrombosegefahr (z. B. bei verstärkter Gerinnungsneigung) oder arteriosklerotisch veränderten Gefäßen notwendig.

von-Willebrand-Jürgens-Syndrom: Das von-Willebrand-Jürgens-Syndrom (vWS) hat eine Prävalenz von 1:100 und ist damit die **häufigste angeborene Gerinnungsstörung**. Man unterscheidet verschiedene Typen. In 80% der Fälle liegt eine **Verminderung des von-Willebrand-Faktor und des Faktor VIII** vor (s. Fallbeispiel). Diese Störung wird autosomal dominant vererbt. Die meisten Betroffenen haben keine oder nur diskrete Blutungen. Klinisch auffällig werden Patienten durch Hämatome und Schleimhautblutungen wie Nasenbluten oder Menorrhagie (verlängerte Menstruationsblutung bei Frauen). Nach Operationen im Mund-Rachenraum können erhebliche Nachblutungen auftreten (s. Fallbeispiel). Obwohl Thrombozytenzahl und -funktion normal sind, ist die **Thrombozytenadhäsion durch den Mangel an von-Willebrand-Faktor beeinträchtigt**.

Diagnostisch wegweisend ist die **verlängerte Blutungszeit** als Maß für eine gestörte primäre Hämostase. Der Mangel an von-Willebrand-Faktor zieht einen Mangel an Gerinnungsfaktor VIII aus der sekundären Hämostase nach sich, da der von-Willebrand-Faktor den Faktor VIII durch Komplexbildung vor vorzeitiger Proteolyse schützt. Ein Defizit an Faktor VIII (antihämophiler Faktor A) führt zu einer Beeinträchtigung der sekundären Hämostase im intrinsischen Weg und damit zur **Verlängerung der aPTT** (s. Antwort zur Frage 29.3).

Die Therapie des von-Willebrand-Jürgens-Syndrom ist abhängig vom Schweregrad und Typ. Bei Blutungen muss eine lokale Blutstillung erfolgen. Durch die Gabe von oralen Kontrazeptiva („Pille") kann eine verlängerte Menstruationsblutung positiv beeinflusst werden. Durch Gabe des Vasopressinanalogons Desmopressin kann bei leichten Blutungen von-Willebrand-Faktor und Faktor VIII aus Endothelspeichern freigesetzt werden. Bei schweren Formen der Erkrankung muss eine Substitution mit Präparaten erfolgen, die von-Willebrand-Faktor und Faktor VIII enthalten. Thrombozytenaggregationshemmer sind bei dieser Erkrankung kontraindiziert.

ZUSATZTHEMEN FÜR LERNGRUPPEN

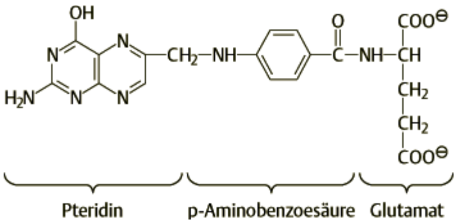
Thrombozytopenie

Hämatopoese im Knochenmark

30 Folsäure

30.1 Wie ist das Vitamin Folsäure aufgebaut?

Folsäure besteht aus: Pteridin, p-Aminobenzoesäure und Glutamat (s. Abb.).



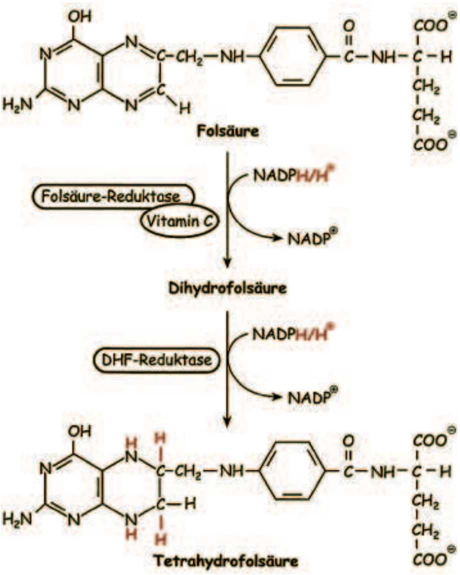
Struktur der Folsäure

30.2 Wie wird es in die aktive Form überführt?

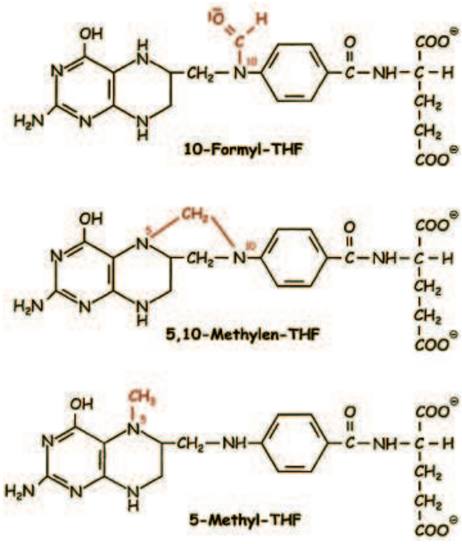
Folsäure wird in 2 Schritten in ihre aktive Form, die **Tetrahydrofolsäure**, umgewandelt:

1. Umwandlung der Folsäure in Dihydrofolsäure (DHF, FH_2) mit Hilfe von Folsäure-Reduktase, Vitamin C und NADPH/H^+
2. Umwandlung der Dihydrofolsäure in die Tetrahydrofolsäure mit Hilfe der Dihydrofolsäure-Reduktase (DHF-Reduktase) und NADPH/H^+

➜ Fall 30 Seite 30



Umwandlung der Folsäure in ihre aktive Form, die Tetrahydrofolsäure



Tetrahydrofolsäure mit gebundenen C_1-Einheiten

30.3 Welche Funktionen erfüllt Folsäure?

Die Tetrahydrofolsäure (THF) ist in der Lage, verschiedene **C_1-Einheiten aufzunehmen** und mit Hilfe von Enzymen **auf andere Moleküle zu übertragen** (s. Tab. und Abb.). Die Bestandteile der THF, die hierzu in der Lage sind, sind die **Stickstoffatome (N-Atome) 5 und 10**.

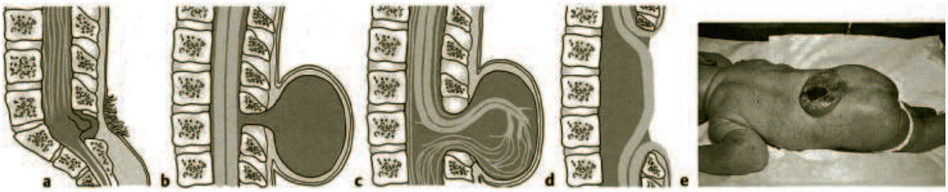
Übertragung von C_1-Einheiten mithilfe von Tetrahydrofolsäure (THF)

C1-Einheit	Position des beteiligten N-Atoms	Entstandenes Folsäure-Derivat	Ist beteiligt an folgenden Reaktionen
Methylgruppe ($-CH_3$)	5	5-Methyl-THF	▪ Überträgt die Methylgruppe mit Hilfe von Vitamin B_{12} auf Homocystein, so dass Methionin entsteht (s. Fall 21); ▪ Ethanolamin → Cholin
Formylgruppe (-CHO)	5 oder 10	5-Formyl-THF 10-Formyl-THF	▪ Beteiligt am Nukleinsäurestoffwechsel: liefert die C-Atome für die Purinsynthese an Positionen 2 und 8 ▪ Synthese von N-Formylmethionin-t-RNA für Proteinbiosynthese (Starter-tRNA bei Prokaryonten)
Methylengruppe ($=CH_2$)	5 und 10	5,10-Methylen-THF	▪ Beteiligt am Nukleinsäurestoffwechsel: liefert die Methylgruppe für Thymidin bei der Pyrimidinsynthese ▪ Glycin → Serin
Formiatrest ($-COO^-$)	5	5-Formimino-TFH	▪ Histidinstoffwechsel (Umwandlung von Formiminoglutamat in Glutamat beim Histidinabbau)

Kommentar

Folsäure: Zur Struktur s. Antwort zur Frage 30.1. Folsäurequellen sind Spinat, Spargel, Blattsalate, Getreide und Leber. Bei physiologischem pH liegt die **wasserlösliche** Folsäure als Salz (Folat) vor. Folsäure ist nur aktiv, wenn der Pteridinring vollständig reduziert ist, also vier Wasserstoffatome gebunden hat. Dann liegt **Tetrahydrofolsäure** vor (s. Antwort zur Frage 30.2). Die aktiven Anteile der Folsäure sind die **Stickstoffatome (N-Atome) 5 und 10** des Moleküls. An diese beiden N-Atome werden C_1-Einheiten gebunden, die anschließend auf

→ Fall 30 Seite 30



Spina-bifida-Formen: a – Spina bifida occulta (nur Defekt der Wirbelbögen), b – Meningozele (Defekt der Wirbelbögen mit Vorwölbung der Rückenmarkhäute), c – Meningomyelozele geschlossen (Defekt der Wirbelbögen mit Vorwölbung der Rückenmarkhäute und des Rückenmarkgewebes), d – Meningomyelozele offen, e – Klinisches Bild einer Meningomyelozele

ein geeignetes Substrat übertragen werden. Eine besonders große Rolle spielt die Übertragung von C_1-Einheiten im Nukleinsäure- und Aminosäurestoffwechsel (s. Antwort zur Frage 30.3).

Neuralrohrdefekte: Den Neuralrohrdefekten liegt ein gestörter Verschluss des Neuralrohrs zwischen dem 15. und 28. Tag nach der Befruchtung zugrunde. Es handelt sich um die häufigsten ZNS-Störungen bei Neugeborenen (1–2/1000 Geburten). Unter dem Begriff Neuralrohrdefekt werden Anenzephalus, Enzephalozele und Spina bifida zusammengefasst:

- Ein **Anenzephalus** entsteht, wenn sich der vordere Anteil der Neuralleiste nicht verschließt. Dadurch entwickeln sich Teile des Gehirns nicht oder atypisch. Großhirn und Schädeldach fehlen (s. Abb.).
- Als **Enzephalozele** bezeichnet man eine Vorwölbung von Haut, Hirnhäuten und Teilen des Gehirns durch eine Lücke im Gehirn- oder Gesichtsschädel.
- Bei der **Spina bifida** verschließen sich die Wirbelbögen nicht oder nur unzureichend. Je nach Schweregrad der Missbildung ist das Rückenmark mit betroffen oder nicht (s. Abb.). Zusätzlich können dann Muskellähmungen, Muskelatrophien, Inkontinenz, Fehlbildungen der ableitenden Harnwege und Klumpfüße auftreten.



Anenzaphalus

Man konnte einen Zusammenhang zwischen Folsäuremangel der Mutter während der Schwangerschaft und Neuralrohrdefekten beim Kind nachweisen. Daher empfiehlt man heute – wenn möglich – vor und während einer Schwangerschaft Folsäure prophylaktisch einzunehmen.

ZUSATZTHEMEN FÜR LERNGRUPPEN

Hemmstoffe der Folsäure

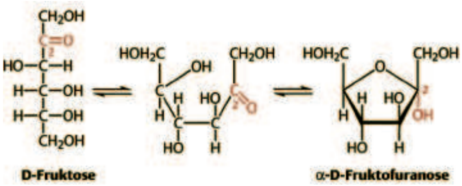
Zusammenhang zwischen Folsäure- und Vitamin-B_{12}-Stoffwechsel

Purin- und Pyrimidinsynthese

➜ Fall 30 Seite 30

31.1 Was ist eigentlich Fruktose genau? Kannst Du mir mal die Formel der Fruktose aufmalen?

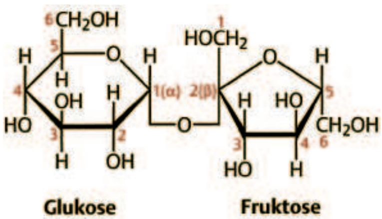
Fruktose (Fruchtzucker) ist ein Einfachzucker (Monosaccharid).



Fruktose offenkettig und in Furanoseform

31.2 Warum soll meine Tochter neben Früchten auch niemals Süßigkeiten essen?

- Früchte und Süßwaren enthalten viel Saccharose.
- Saccharose (Syn. Speisezucker, Rohrzucker, Rübenzucker) ist ein Disaccharid aus **Glukose** und **Fruktose**. Bei Spaltung von Saccharose im Darm wird Fruktose freigesetzt und schädigt so die kleine Patientin.



Saccharose

31.3 Wie wird Fruktose denn normalerweise abgebaut?

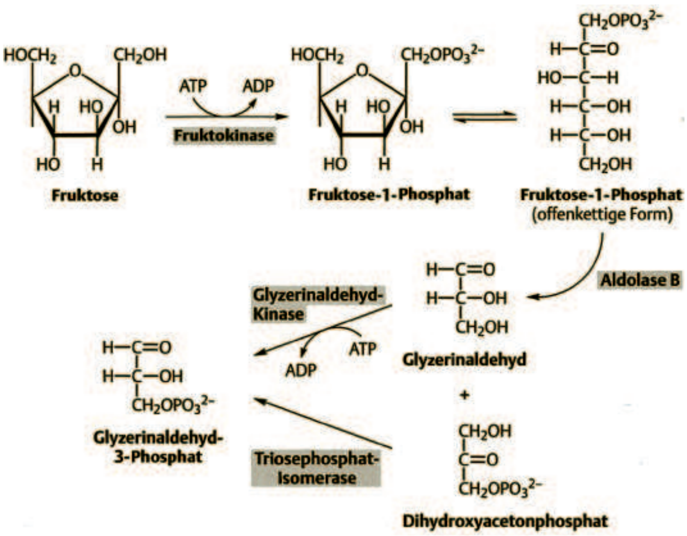
Fruktose wird hauptsächlich in der **Leber** abgebaut:

- ATP-abhängige Phosphorylierung von Fruktose durch die **Fruktokinase** zu **Fruktose-1-Phosphat**
- Spaltung von Fruktose-1-Phosphat über die **Aldolase B** (Fruktose-1-Phosphat-Aldolase) in **Glyzerinaldehyd** und **Dihydroxyacetonphosphat**
- ATP-abhängige Phosphorylierung von Glyzerinaldehyd durch die Glyzerinaldehydkinase (Triokinase) zu **Glyzerinaldehyd-3-Phosphat**
- Glyzerinaldehyd-3-Phosphat und Dihydroxyacetonphosphat sind Metabolite der **Glykolyse** und können so in diesen energiegewinnenden Weg eingeschleust werden (s. Fall 27).

!!! 31.4 Welche enzymatische Reaktion funktioniert bei der Kleinen nun nicht so wie normal?

Bei der Fruktoseintoleranz besteht ein Aktivitätsverlust der **Aldolase B** (**Fruktose-1-Phosphat-Aldolase**) mit Aufstau des Substrates **Fruktose-1-Phosphat**.

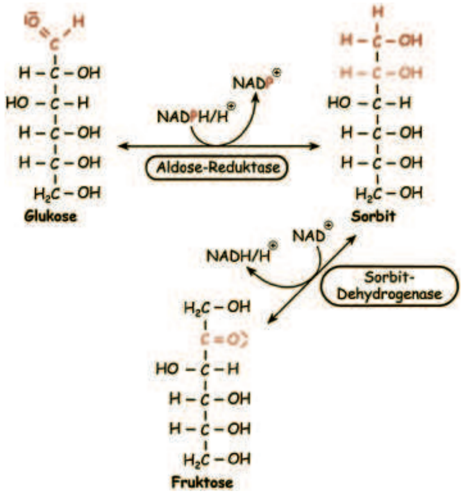
Abbau von Fruktose



➜ Fall 31 Seite 31

!!! **31.5** **Warum muss darauf geachtet werden, dass das Kind keine Sorbit-Infusion erhält?**

- Im sog. **Polyolweg** der extrahepatischen Gewebe kann Glukose über Sorbit (Syn. Sorbitol) in Fruktose umgewandelt werden.
- Die **Sorbit-Dehydrogenase** oxidiert NAD^+-abhängig den sekundären Alkohol am C-Atom 2 des **Sorbits** zur Ketogruppe der **Fruktose**.



Polyolweg: Umwandlung von Glukose über Sorbit in Fruktose

Kommentar

Fruktose: Fruktose wird als Einfachzucker (**Monosaccharid**) und als Bestandteil des Disaccharids **Saccharose** (s. Antwort zur Frage 31.2) aufgenommen. Fruktose kann im Gegensatz zu Glukose **insulinunabhängig** umgesetzt werden – aus diesem Grund ist Fruktose für die Diät des **Diabetikers** geeignet. In den **Samenblasen** wird Fruktose **testosteronabhängig** produziert.

Metabolite des Fruktosestoffwechsel (Glyzerinaldehyd-3-Phosphat und Dihydroxyacetonphosphat) dienen je nach Stoffwechselsituation der **Energiegewinnung** nach Einschleusung in die Glykolyse (s. Antwort zur Frage 31.3) oder der **Glukoneogenese** bei Glukosemangel.

Fruktoseaufbau: Vor allem die **Samenbläschen** produzieren im sog. **Polyolweg** aus Glukose Fruktose. Als **Zwischenprodukt** entsteht dabei der Zuckeralkohol **Sorbit** (s. Antwort zur Frage 31.5).

Fruktoseabbau: s. Antwort zur Frage 31.3.

Fruktoseintoleranz: Bei der selten auftretenden hereditären (erblichen) **Fruktoseintoleranz** besteht ein **Aktivitätsverlust** der **Aldolase B** (**Fruktose-1-Phosphat-Aldolase**). Symptome treten erst auf, wenn neben dem Stillen fruktose- oder saccharosehaltige Beikost zugefüttert wird, da Muttermilch fruktosefrei ist. Durch den Mangel an Aldolase B staut sich **Fruktose-1-Phosphat** auf. Fruktose-1-Phosphat hemmt sowohl ein Enzym der **Glykolyse** (**Aldolase A**) als auch ein Enzym der **Glukoneogenese** (**Fruktose-1,6-Bisphosphatase**). Durch Hemmung der Glukoneogenese kommt es kurzfristig zu **Hypoglykämien** mit **adrenerger Gegenregulation**, um den Blutzuckerspiegel akut zu erhöhen. Die Adrenalinantwort verursacht auch die Symptome wie **Blässe** und **Zittern**. Bei sehr niedrigem Blutzucker reicht die Versorgung des Gehirns nicht mehr aus, so dass **Krampfanfälle** und **Koma** resultieren können. Langfristig bewirkt der hohe Fruktose-1-Phosphat-Spiegel eine Störung des Energiehaushaltes mit **Leberverfettung** und **Leberfibrose**. Bei Verdacht auf Fruktoseintoleranz muss der Patient sofort und lebenslang vollständig fruktose- und saccharosefrei ernährt werden.

ZUSATZTHEMEN FÜR LERNGRUPPEN

Glykolyse

Adrenalinwirkung auf den Stoffwechsel

Insulin im Glukosestoffwechsel

Fruktoseabbau: weitere Möglichkeiten der Umwandlung der Triose Glyzerinaldehyd in die Triosephosphate Glyzerinaldehyd-3-Phosphat und/oder Dihydroxyacetonphosphat

→ Fall 31 Seite 31

32.1 Was wissen Sie über neutrophile Granulozyten?

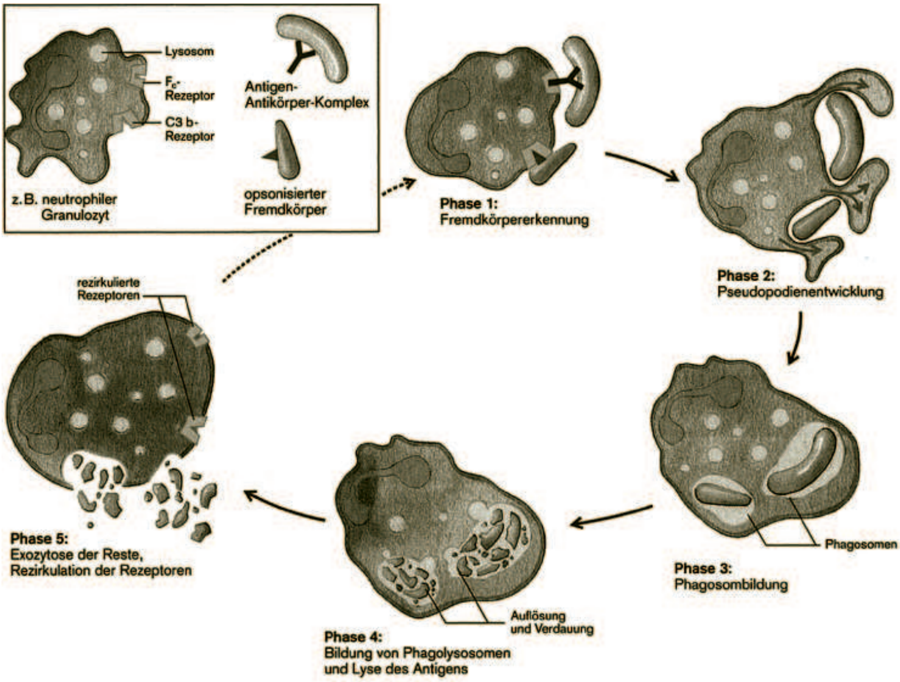
- Gehören zur zellulären unspezifischen Immunabwehr
- Größte Gruppe der Leukozyten (~ 60 %)
- Sind zur Phagozytose befähigt
- Enthalten Granula mit zahlreichen Hydrolasen zur Bakterienzerstörung
- Befinden sich zum großen Teil im Blut. Um in die Infektabwehr einzugreifen, müssen sie vom Blut in das entzündete Gewebe gelangen (Extravasation). Dazu besitzen sie Rezeptoren auf ihrer Oberfläche, mit denen sie an Endothelzellen adherieren und die Endothelschicht mit dazugehöriger Basallamina durchwandern können (Diapedese).

32.2 Wie funktioniert die Phagozytose durch neutrophile Granulozyten?

- Neutrophile Granulozyten „umfließen" ein mit Komplementfaktoren oder Antikörpern markiertes Antigen und bilden dabei lappenförmige Plasmaausstülpungen aus (Pseudopodienentwicklung)
- Aufnahme des Antigens in eine Membranvakuole, die mit mehreren Lysosomen fusioniert. Es entsteht ein sog. Phagolysosom.
- Im Phagolysosom wird das Antigen durch lysosomale Enzyme (Hydrolasen) zerstört.

32.3 Welche Zellen sind neben den neutrophilen Granulozyten an der unspezifischen Abwehr beteiligt? Beschreiben Sie kurz deren Funktionen!

- **Granulozyten:**
  - Eosinophile Granulozyten: Beteiligung bei allergischen Reaktionen und Parasitenabwehr
  - Basophile Granulozyten: Beteiligung bei allergischen Reaktionen
- **Monozyten/Makrophagen:** Phagozytose, Prozessierung und Präsentation von Antigenen, Freisetzung zahlreicher Zytokine (z. B. IL1, TNFα)
- **Natürliche Killerzellen (NK-Zellen):** erkennen antigenbeladene Zellen und lysieren diese mittels Perforinen, Serinesterasen und induzieren Apoptose



Phagozytose durch neutrophile Granulozyten

➜ Fall 32 Seite 32

Zelluläre unspezifische Abwehr: Zellen der unspezifischen Abwehr sind Granulozyten, Monozyten/Makrophagen und natürliche Killerzellen (s. Antwort zur Frage 32.3).

Granulozyten werden entsprechend der Anfärbbarkeit ihrer Granula eingeteilt in: neutrophile Granulozyten (40–60%), eosinophile Granulozyten (1–3%) und basophile Granulozyten (0–1%).

Monozyten befinden sich im Blut, sie wandern in Gewebe ein und differenzieren sich dort zu **Makrophagen**. Eigennamen besitzen die Makrophagen beispielsweise in der Leber (Kupffer-Zellen), der Haut (Langerhans-Zellen) und im ZNS (Mikroglia).

Natürliche Killerzellen gehören wie die B- und T-Lymphozyten zur lymphatischen und nicht wie die anderen Zellen der unspezifischen Abwehr zur myeloischen Reihe. Sie besitzen keinen T-Zell-Rezeptor und werden daher der unspezifischen Immunabwehr zugerechnet. Anders als T-Lymphozyten sind sie nicht auf CD4- oder CD8-Moleküle angewiesen. Natürliche Killerzellen greifen v. a. virusinfizierte Zellen, intrazelluläre Bakterien (z. B. Tuberkulosebakterien) und Tumorzellen an.

Neutrophile Granulozyten und **Monozyten/Makrophagen** sind die **wichtigsten Zellen der unspezifischen Abwehr**. Sie **phagozytieren eingedrungene Antigene**, d. h. sie nehmen diese ins Zellinnere auf und bauen sie ab (s. Antwort zur Frage 32.2). Daneben lösen sie eine lokale Entzündungsreaktion aus. Monozyten/Makrophagen produzieren zusätzlich Stoffe wie Interleukin 1, die stimulierend auf die Lymphozyten wirken. Zudem sind sie in der Lage, den Lymphozyten Antigene zu präsentieren.

Entzündung: Hierunter versteht man **Abwehrreaktionen des Körpers auf lokale Gewebeschädigung**. Ziel ist es, den Auslöser und seine Folgen zu beseitigen. Auslöser lokaler Gewebeschädigungen können belebte Faktoren (z. B. Bakterien, Viren, Pilze) und unbelebte Faktoren (z. B. Hitze, Kälte, Säuren, Druck) sein.

Die lokalen Abwehrreaktionen des Körpers sind sehr komplex, beteiligt sind u. a. Blutgefäße, Leukozyten und Bestandteile des Bindegewebes. Das Zusammenspiel sieht wie folgt aus:

- Im Bereich der Gewebeschädigung kommt es zu einer verstärkten Durchblutung. Hierdurch kann die Haut in diesem Bereich gerötet und überwärmt sein.
- Außerdem wird die Gefäßpermeabilität gesteigert und Plasma gelangt ins umgebende Gewebe. Es bildet sich eine Gewebeschwellung.
- Leukozyten, v. a. neutrophile Granulozyten und Monozyten, wandern aus dem Blut in das Gewebe ein und phagozytieren die gewebeschädigenden Faktoren.
- Während des Heilungsprozesses proliferieren Bindegewebezellen und ersetzen das zerstörte Gewebe.

Eine Entzündung ist zudem schmerzhaft und führt zu einem Funktionsbeeinträchtigung des betroffenen Gewebes. **Rötung (Rubor), Wärme (Calor), Gewebeschwellung (Tumor), Schmerz (Dolor) und Funktionsbeeinträchtigung (Functio laesa) sind die fünf klassischen Zeichen der lokalen Entzündungsreaktion.**

Neben diesen lokalen Zeichen treten auch allgemeine Reaktionen auf:

- Steigerung des Stoffwechsels
- Verstärkte Bildung von Granulozyten (**Granulozytose**)
- Verstärkte Bildung von Plasmaeiweißen (z. B. CRP)
- Auslösung von Immunreaktionen (z. B. Antikörperbildung)
- Subjektive Beschwerden (z. B. Krankheitsgefühl, Abgeschlagenheit).

ZUSATZTHEMEN FÜR LERNGRUPPEN

Interaktion zwischen Makrophagen und T-Lymphozyten

Humorale unspezifische Abwehr

Spezifische Abwehr

→ Fall 32 Seite 32

33.1 Wie wird Ammoniak im menschlichen Körper „entgiftet"?

- Das in extrahepatischen Geweben entstandene Ammoniak (NH_3) kann auf
  - Glutamat übertragen werden; es entsteht Glutamin.
  - Pyruvat übertragen werden; es entsteht Alanin.
- Glutamin und Alanin werden über das Blut zu Leber und Niere transportiert.
- In der Leber wird NH_3 aus Glutamin oder Alanin abgespalten und nach Umwandlung in Harnstoff im Harnstoffzyklus über den Urin ausgeschieden.

33.2 Beschreiben Sie den Harnstoffzyklus!

Im Harnstoffzyklus wird Ammoniak in Harnstoff (CH_4N_2O) umgewandelt. Eines der **N-Atome** wird vom **Ammoniak**, das zweite von der Aminosäure **Aspartat** beigesteuert. Das **C-Atom** des Harnstoffs stammt vom **Bikarbonat**. Schritte 1 und 2 laufen im Mitochondrium ab; Schritte 3, 4 und 5 im Zytosol:

1. Kondensation von Ammoniak und Bikarbonat zu **Carbamylphosphat** unter Verbrauch von 2 ATP (→ 2 ADP + 2 P_i). Katalysiert wird die Reaktion durch die **Carbamylphosphat-Synthetase I (CPS I)**. Das Enzym wird durch N-Acetylglutamat allosterisch aktiviert (s. Antwort zur Frage 33.3).

2. Carbamylphosphat wird unter Phosphatabspaltung auf Ornithin übertragen. Es entsteht Citrullin. Katalysiert wird die Reaktion durch die **Ornithin-Transcarbamylase**. Citrullin wird aus dem Mitochondrium ins Zytosol transportiert.

3. Kondensation von Citrullin und Aspartat zu Argininosuccinat unter Verbrauch von ATP (→ AMP + PP_i). Katalysiert wird die Reaktion durch die **Argininosuccinat-Synthetase**.

4. Spaltung von Argininosuccinat in Arginin und Fumarat (Einspeisung in Zitratzyklus möglich = Verknüpfung von Harnstoff- und Zitratzyklus). Katalysiert wird die Reaktion durch die **Argininosuccinat-Lyase**.

5. Spaltung von Arginin in Harnstoff und Ornithin durch die **Arginase**. Das gebildete Ornithin steht dem Zyklus nach Transport in das Mitochondrium erneut zur Verfügung.

33.3 Wie wird der Harnstoffzyklus reguliert? Wie hoch ist der Energieaufwand?

- **Regulation:** findet auf der Stufe der Carbamylphosphat-Synthetase I (CPS I) statt. Allosterischer Aktivator des Enzyms ist **N-Acetylglutamat**, das durch die N-Acetylglutamatsynthase aus **Glutamat** und **Acetyl-CoA** gebildet wird. Glutamat entsteht vermehrt bei Transaminierungen im Aminosäureabbau aus α-Ketoglutarat (v. a. in der Leber). Ein erhöhter Glutamatspiegel führt zu einer vermehrten Bildung von N-Acetylglutamat, wodurch der Harnstoffzyklus stimuliert wird.
- **Energieaufwand:** Spaltung 4 energiereicher Verbindung bei der Synthese eines Harnstoffmoleküls (2 ATP → 2 ADP + 2 P_i, 1 ATP→ 1 AMP + PP_i)

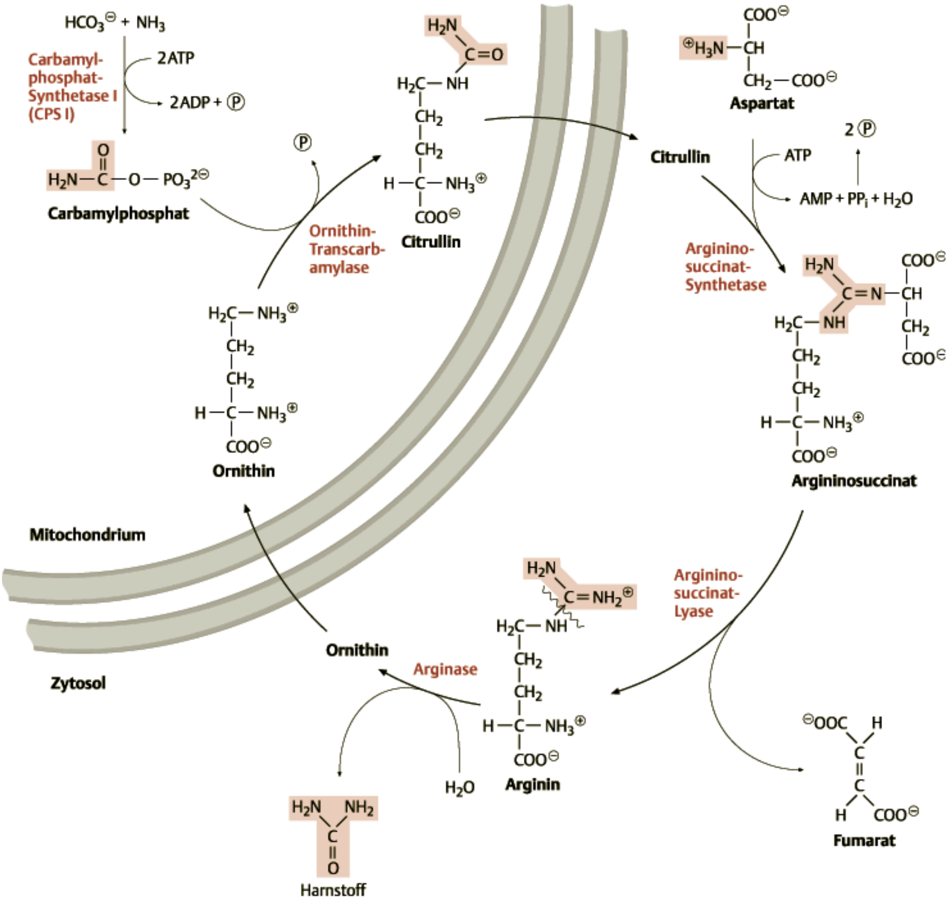
!!! 33.4 Welche Funktionen haben Carbamyphosphat-Synthetase I und II? In welchem zellulären Kompartiment sind die Enzyme lokalisiert?

- Carbamylphosphat-Synthetase I (CPS I): Enzym des Harnstoffzyklus, lokalisiert im Mitochondrium (s. o.)
- Carbamylphosphat-Synthetase II (CPS II II): Enzym der Pyrimidinsynthese, lokalisiert im Zytosol (s. Fall 55)

!!! 33.5 Warum steigt die Konzentration von Orotsäure im Urin bei OTC-Mangel?

- Durch den OTC-Mangel kann Carbamylphosphat nicht (ausreichend) auf Ornithin übertragen werden. Carbamylphosphat staut sich an.
- Daher verstärkte Synthese von Carbamylaspartat aus Carbamylphosphat und Aspartat durch die Aspartat-Transcarbamylase (Reaktionsschritt der Pyrimidinsynthese, s. Fall 55).
- Umwandlung von Carbamylaspartat in Orotsäure und Ausscheidung über die Nieren → erhöhte Orotsäure-Konzentration im Urin

➜ Fall 33 Seite 33



Harnstoffzyklus

Kommentar

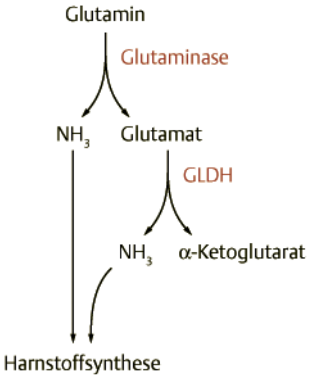
Weg des Stickstoffs beim Aminosäureabbau: Der Stickstoff beim Aminosäureabbaus wird in Form von **Ammoniak** frei, der bei physiologischem pH als Ammoniumion vorliegt (NH_4^+). Da Ammoniak bereits in geringen Konzentrationen **neurotoxisch** ist, muss der Körper über Mechanismen verfügen, um dieses Zellgift unschädlich zu machen. Dies geschieht in der Leber, in der Ammoniak über etliche Reaktionsschritte im **Harnstoffzyklus** in ungiftigen Harnstoff umgewandelt wird (s. Antwort zur Frage 33.2). Harnstoff kann über die Niere ausgeschieden werden.

Harnstoff enthält zwei Stickstoffatome, das eine stammt aus Ammoniak, das andere aus Aspartat. Ammoniak- und Aspartatgewinnung erfolgen wie folgt: Ammoniak wird in den extrahepatischen Geweben auf Glutamat oder Pyruvat übertragen. Es entstehen Glutamin und Alanin (s. Antwort zur Frage 33.1).

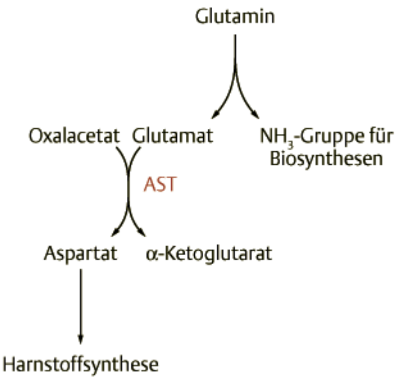
Glutamin kann von der Leberzelle aufgenommen werden. Es gibt nun verschiedene Möglichkeiten, um den Stickstoff, der für die Harnstoffsynthese erforderlich ist, aus Glutamin zu gewinnen:

- Glutamin kann durch die Glutaminase in Ammoniak und Glutamat gespalten werden. Glutamat kann weiter durch die Glutamat-Dehydrogenase (GLDH) in α-Ketoglutarat und Ammoniak gespalten werden. Ammoniak wird im Harnstoffzyklus „entsorgt“.

- Glutamin stellt eine Aminogruppe für Biosynthesen zur Verfügung. Es entsteht wieder Glutamat. Glutamat überträgt mit Hilfe der Aspartat-Aminotransferase (AST) seine Aminogruppe auf Oxalacetat. Es entstehen Aspartat und α-Ketoglutarat. Aspartat liefert ein Stickstoffatom für die Harnstoffsynthese.



Herkunft des Ammoniaks für den Harnstoffzyklus



Herkunft des Aspartats für den Harnstoffzyklus

Harnstoffzyklus: s. Antwort zur Frage 33.2. Die Nettoreaktionsgleichung des Harnstoffzyklus lautet:

$NH_3 + HCO_3^- + \text{Aspartat} + 3\ ATP \rightarrow \text{Harnstoff} + \text{Fumarat} + 2\ ADP + 2\ P_i + 1\ AMP + PP_i$.

Insgesamt werden in einem Durchlauf vier energiereiche Bindungen gespalten. Zur Regeneration werden vier ATP benötigt (s. Antwort zur Frage 33.3). Fumarat kann aus dem Harnstoffzyklus in den Zitratzyklus eingespeist werden. Hierbei entsteht aus Fumarat über Malat Oxalacetat (s. Fall 51). Dabei wird ein $NADH+H^+$ generiert, das in der Atmungskette einen Gewinn von etwa 2,5 Molekülen ATP liefert. Insgesamt werden für die Synthese von 1 mol Harnstoff also etwa 1,5 mol ATP verbraucht (– 4 ATP + 2,5 ATP = – 1,5 ATP).

Störungen der Harnstoffsynthese: Angeborene Enzymdefekte des Harnstoffzyklus sind sehr selten. Der häufigste Defekt betrifft die **Ornithin-Transcarbamylase** (s. Fallbeispiel). Dieser Defekt wird **X-chromosomal vererbt** und tritt mit einer Häufigkeit von 1:14000 auf. Alle anderen Enzymdefekte des Harnstoffzyklus werden autosomal-rezessiv vererbt.

Den verschiedenen Enzymdefekten sind viele Symptome gemeinsam. Schon in der Neugeborenenperiode kommt es zu Erbrechen, Trinkunlust, Lethargie, Muskelschwäche, Krämpfen und Koma. **Typischer Laborbefund** ist ein erhöhter Ammoniakspiegel im Blut (**Hyperammonämie**) in Kombination mit respiratorischer Alkalose, die durch eine zentrale Stimulation des Atemzentrums durch das Ammoniak hervorgerufen wird. Dies muss sofort und aggressiv behandelt werden, andernfalls tritt rasch der Tod ein.

ZUSATZTHEMEN FÜR LERNGRUPPEN

Desaminierung

Transaminierung (AST, ALT)

Wege des Kohlenstoffgerüsts beim Aminosäureabbau

→ Fall 33 Seite 33

34 Somatotropin (STH, Wachstumshormon)

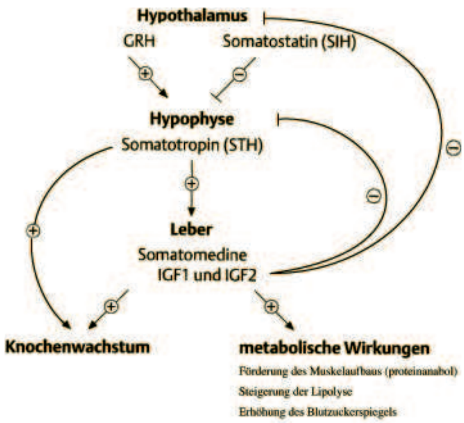
34.1 Erläutern Sie die Wirkungen von Somatotropin!

In der Leber induziert Somatotropin Synthese und Sekretion der Somatomedine IGF1 und IGF2 (Insulin like Growth Factor). Folgende Wirkungen werden über Somatotropin selbst oder über die Somatomedine entfaltet:

- Knochen: Wachstum
- Proteinstoffwechsel: Proteinanabolismus → Synthese von extrazellulärer Matrix, Aufbau von Muskelgewebe, Aufnahme von Aminosäuren in Zellen
- Fettstoffwechsel: Steigerung der Lipolyse
- Kohlenhydratstoffwechsel: Erhöhung des Blutzuckerspiegels

34.2 Wie wird die Synthese dieses Hormons reguliert?

- **Hypothalamus:** Freisetzung von
  - **GRH** (Growth Hormone Releasing Hormone; Syn. Somatoliberin, Somatotropin Releasing Hormon, SRH); Sekretionsreize sind abfallender Blutglukosespiegel, Tiefschlaf, körperliche Arbeit, Stress, Schilddrüsenhormone
  - **Somatostatin** (Syn. Somatotropin Inhibiting Hormon, SIH)
- Davon abhängig schüttet die Hypophyse **Somatotropin** (STH) aus, das in der Leber die Bildung von **Somatomedinen** (IGF1 und IGF2) induziert, z. T. aber auch direkt als effektorisches Hormon auf die Zielorgane wirkt



Regulation der Somatotropinsynthese und Wirkungen von Somatotropin und Somatomedinen

!!! 34.3 Welche Ursache liegt der Akromegalie pathophysiologisch zu Grunde?

Durch vermehrte Sekretion von Somatotropin nach Abschluss des Längenwachstums kommt es zu Wachstum der Akren mit Vergröberung der Gesichtszüge, Vergrößerung von Nase, Lippen und Zunge (s. Fallbeispiel)

Ursache ist meist ein eosinophiles Adenom (hormonproduzierender Tumor des Hypophysenvorderlappens)

Kommentar

Somatotropin: Somtatotropin (Syn. STH, Wachstumshormon, GH = Growth Hormone) wird in der **Adenohypophyse** (Hypophysenvorderlappen) gebildet und besteht aus 191 Aminosäuren. Es wird **pulsatil**, v. a. nachts, freigesetzt. Die Freisetzung wird durch die hypothalamischen Hormone GRH und Somatostatin reguliert (s. Antwort zur Frage 34.2). Die Wirkungen auf **Kohlenhydrat-, Protein- und Fettstoffwechsel** entfaltet Somatotropin u. a. über die **Somatomedine** IGF1 und IGF2. Diese beiden Peptide haben ihren Namen sowohl wegen ihrer Strukturähnlichkeit zum Insulin als auch wegen ihrer Bindung an Tyrosinkinaserezeptoren der Zielzellen erhalten. Im Gegensatz zu anderen hypophysären Hormonen kann Somatotropin auch **direkt**, d. h. ohne Wirkungsvermittlung über eine endokrine Drüse, Stoffwechselwirkungen auf die peripheren Zielzellen entfalten. Dies gilt v. a. für den **Knochenstoffwechsel** (s. Antwort zur Frage 34.1).

Somatostatin (SIH): Gehemmt wird die Somatotropinsekretion durch das aus 14 Aminosäuren bestehende Somatostatin aus dem Hypothalamus. Somatostatin hemmt außerdem die Freisetzung von TSH. Es wird zudem nicht nur im Hypothalamus, sondern auch **in vielen anderen Geweben gebildet**, z. B. in den δ-Zellen des Pankreas und in den endokrinen Zellen der

→ Fall 34 Seite 34

Darmschleimhaut. In diesen Organen hat Somatostatin folgende Wirkungen:

- Hemmung der Freisetzung von Insulin und Glukagon
- Hemmung der Salzsäureproduktion in den Belegzellen
- Hemmung der Bikarbonat- und Enzymsekretion im Gastrointestinaltrakt
- Hemmung der Histaminausschüttung.

Der Somatostatinrezeptor ist an ein inhibitorisches G-Protein (G_i) gekoppelt. Die Aktivierung führt daher zu einer Senkung des cAMP-Spiegels in den Zielzellen.

Somatotropinüberschuss: Ursache für einen Somtatotropinüberschuss ist ein **Tumor der Adenohypophyse**, der Somatotropin produziert. Somatotropin kann nur so lange das Längenwachstum der Knochen beeinflussen, so lange die Epiphysenfugen noch offen sind, d. h. so lange das Längenwachstum noch nicht abgeschlossen ist. Liegt also **vor Schluss der Epiphysenfugen** zu viel Somatotropin vor, kommt es zum Riesenwuchs (**Gigantismus**). Wenn die **Epiphysenfugen schon geschlossen sind**, also das Längenwachstum abgeschlossen ist, kommt es zum Krankheitsbild **Akromegalie**. Dann ist nur noch ein sog. appositionelles Knochenwachstum v. a. an den **Akren** (distale Körperteile wie Finger, Zehen, Hände, Füße, Nase, Kinn) möglich, d. h. die Knochen werden nicht mehr länger sondern dicker. Es vergröbern sich dann z. B. Gesicht, Hände und Füße, so dass beispielsweise Schuhe zu drücken beginnen und nicht mehr passen (s. Fallbeispiel). Auch die inneren Organe vergrößern sich (**Splanchnomegalie** = Eingeweidevergrößerung). Da der Tumor sich **im Bereich des Chiasma opticums** befindet, kann er dieses durch Druck schädigen. Dadurch können **Gesichtsfeldausfälle** auftreten. Ein Somatotropinüberschuss wird entweder durch eine operative Entfernung des somatotropinproduzierenden Tumors oder durch Gabe eines Somatostatin-Analogons behandelt.

ZUSATZTHEMEN FÜR LERNGRUPPEN

Symptome bei Somatotropinmangel

Sehbahn und Gesichtsfeldausfälle bei Störungen der Sehbahn

35 Magensaft

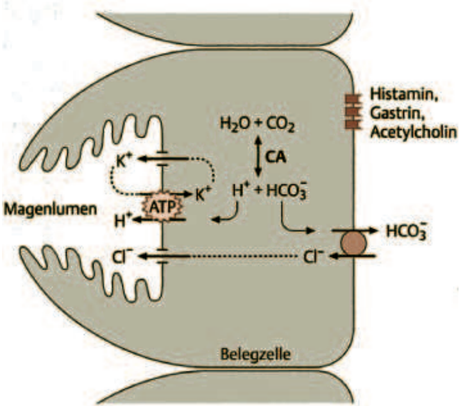
35.1 Aus welchen Anteilen besteht der Magensaft? Von welchen Zellen werden diese gebildet? Was ist die Aufgabe des jeweiligen Bestandteils? Füllen Sie dazu folgende Tabelle aus!

Anteile des Magensafts	Bildungsort (Zellen)	Aufgabe
Salzsäure	Belegzellen	Denaturierung von Proteinen, Bakterienzerstörung
Alkalischer Schleim (Bikarbonat + Muzine)	Schleimdrüsen, Nebenzellen	Schleimhautschutz
Intrinsic Factor	Belegzellen	Komplexbildung mit Vitamin B_{12} (Extrinsic Factor) zur Resorption im Ileum (s. Fall 21)
Pepsinogen	Hauptzellen	Nach Aktivierung zu Pepsin Spaltung von Proteinen
Gastrin	G-Zellen	Förderung der Salzsäuresekretion
Magenlipase	Hauptzellen	Spaltung von Fetten

➜ Fall 35 Seite 35

35.2 Wie erfolgt die Salzsäureproduktion im Magen?

- Die Salzsäureproduktion/-sekretion erfolgt durch die Belegzellen.
- Salzsäure (HCl) besteht aus H^+ und Cl^-, die getrennt ins Magenlumen sezerniert werden.
- **H^+ entstammt der Reaktion $H_2O + CO_2 \leftrightarrow H_2CO_3 \leftrightarrow H^+ + HCO_3^-$, diese Reaktion wird durch die Carboanhydrase (CA) katalysiert.**
- H^+ wird mittels einer H^+-K^+-ATPase im Austausch gegen K^+ ins Magenlumen gepumpt.
- K^+ wandert durch einen K^+-Kanal entlang seines elektrochemischen Gradienten wieder passiv ins Magenlumen.
- Auf der basolateralen Seite wird HCO_3^- durch einen Antiporter gegen Cl^- ausgetauscht.
- Cl^- wandert durch die Zelle und gelangt durch einen Cl^--Kanal über die luminale Membran entlang des elektrochemischen Gradienten ins Magenlumen.



Salzsäureproduktion und -sekretion durch die Belegzellen im Magen (CA = Carboanhydrase)

35.3 Wie wird die Salzsäuresekretion im Magen reguliert? Warum sollte Ihre Mutter also diese Empfehlungen berücksichtigen?

- **Anstieg der Salzsäuresekretion durch:**
  - **Gastrin:** gesteigerte Freisetzung durch Peptide im Magen, Magendehnung, Vagusreiz, Koffein, Alkohol
  - **Histamin:** wird durch Acetylcholin (Transmitter des N. vagus) und Gastrin freigesetzt
  - **Acetylcholin** (als Transmitter des N. vagus): Aktivierung durch sensible Reize (z. B. Geruch, Geschmack)
- **Hemmung der Salzsäuresekretion durch:**
  - Somatostatin
  - Cholecystokinin (CCK, Pankreozymin)
  - Sekretin
  - Gastroinhibitorisches Peptid (GIP)

Da Magendehnung, Koffein und Alkohol die Salzsäuresekretion fördern, sollte Ihre Mutter nur kleine Mahlzeiten zu sich nehmen sowie auf Kaffee und Alkohol verzichten.

Kommentar

Magen und Magensaft: Hauptaufgaben des Magens sind **Speicherung, Durchmischung, Vorverdauung und Weitertransport der Nahrung**. Um diese Aufgaben zu erfüllen, produzieren spezialisierte Zellen des Magens täglich 3 Liter Magensaft. Zu den Bestandteilen und Aufgaben des Magensafts s. Antwort zur Frage 35.1.

Im Magen herrscht ein stark saures Milieu (pH 0,8–1,3), um Bakterien abzutöten und Proteine zu denaturieren. Das saure Milieu ist durch die **Salzsäure**, die durch die **Belegzellen** gebildet wird, bedingt. Zur Salzsäureproduktion s. Antwort zur Frage 35.2. Die Sekretion der Salzsäure wird durch zahlreiche Hormone und Transmitter reguliert (s. Antwort zur Frage 35.3).

Damit die Magenschleimhaut nicht durch Salzsäure und Pepsin angegriffen wird, produzieren Nebenzellen und Schleimdrüsen einen **alkalischen Schleim**. Dieser besteht aus Bikarbonat und Muzinen (Glykoproteine) und legt sich wie ein Schutzfilm über die Magenschleimhaut. Die Schutzfilmdicke beträgt 200–500 µm. Das Bikarbonat des Schutzfilms neutralisiert direkt an der Magenwand die Salzsäure. Dies ermöglicht einen pH-Gradienten

➜ Fall 35 Seite 35

zwischen Magenlumen (pH 0,8–1,3) und Zelloberfläche (pH 6–7). Die Schleimschicht wird unter Einfluss von **Prostaglandinen** ständig erneuert.

Zellen der Magenschleimhaut bilden auch die Enzyme Pepsinogen und Magenlipase. **Pepsinogen** wird von den Hauptzellen gebildet und ist die Vorstufe der Protease Pepsin. Die Umwandlung von Pepsinogen in Pepsin findet bei niedrigem pH-Wert und unter Einwirkung von Pepsin durch limitierte Proteolyse statt. Pepsin ist eine Endopeptidase und spaltet Proteine im Bereich von Tyrosin- und Phenylalanin-Resten. So werden Proteine bereits im Magen in kleinere und für den Dünndarm leichter verdauliche Bruchstücke zerlegt. Schon im Magen werden etwa 10–30% der Fette durch die **Magenlipase** gespalten. Diese scheint besonders wichtig für die Milchfettverdauung der Säuglinge zu sein. Für Erwachsenen ist ihre Bedeutung im Vergleich zur Pankreaslipase eher unbedeutend.

Magengeschwür (Ulcus ventriculi) und Zwölffingerdarmgeschwür (Ulcus duodeni): Ein Ulcus ventriculi oder Ulcus duodeni entsteht, wenn sich das Gleichgewicht zwischen aggressiven Faktoren (Salzsäure, Pepsin) und protektiven Faktoren (bikarbonatreicher Schleim, Durchblutung) der Magenschleimhaut zu Gunsten der aggressiven Faktoren verschiebt. Die häufigsten Ursachen sind: Besiedlung der Magenschleimhaut mit dem Bakterium **Helicobacter pylori**, Einnahme von **Prostaglandinsynthesehemmern** (Schmerzmedikamente wie ASS, Diclofenac), Rauchen und Durchblutungsstörungen. Symptome sind **Schmerzen im Oberbauch**, Blähungen, Völlegefühl und Durchfälle. Schwerwiegende Folge der Geschwüre (Ulzera) können Blutungen oder Perforation („Magendurchbruch") sein. Die Diagnose Ulcus ventriculi oder Ulcus duodeni wird durch Spiegelung von Ösophagus, Magen und Duodenum (**Ösophagogastroduodenoskopie**) gestellt. Hierbei wird auch eine Gewebeprobe (Biopsie) entnommen, die auf Helicobacter pylori untersucht wird. Findet man dieses, erfolgt eine **Antibiotikatherapie**. Zusätzlich und auch bei Geschwüren, die nicht durch Helicobacter pylori verursacht wurden, verabreicht man einen **Protonenpumpenhemmer**. Dieser blockiert die H^+-K^+-ATPase und hebt damit die Säureproduktion vollständig auf. So kann sich die Magen- und/oder Duodenalschleimhaut besser regenerieren. Generell sollte auf Prostaglandinsynthesehemmer, Nikotin, Kaffee und Alkohol verzichtet werden. Kleine Mahlzeiten mit leicht verträglicher Kost sollten bevorzugt werden (s. Antwort zur Frage 35.3).

ZUSATZTHEMEN FÜR LERNGRUPPEN

Bildung der Schleimschicht durch Prostaglandine und Wirkung von Prostaglandinsynthesehemmern

Verdauung und Resorption von Nahrungsbestandteilen

36 Peroxisomen

36.1 Beschreiben Sie den Aufbau von Peroxisomen!

- Zellorganellen mit einem Durchmesser von etwa 0,5 μm (zum Vergleich: Erythrozyt ∅ ~ 7μm)
- Sie sind von einer **einfachen Doppellipidmembran** umgeben.
- Sie enthalten mehr als 50 Enzyme (z. B. Katalase).

36.2 Welche Aufgaben haben Peroxisomen?

Lipidmetabolismus

- β-Oxidation von v. a. sehr langkettigen, verzweigtkettigen, ungesättigten Fettsäuren ($> C_{20}$) und Dicarbonsäuren
- Abbau von Leukotrienen und Prostaglandinen sowie sog. Xenobiotika (Fremdstoffe wie Pflanzengifte, Pharmaka) → Peroxisomen spielen eine wesentliche Rolle bei Entzündungs- und Entgiftungsreaktionen

→ Fall 36 Seite 36

- Synthese von Plasmalogenen (Etherlipiden), den häufigsten Phospholipiden der Myelinscheide von Axonen

Peroxidmetabolismus

- z. B. Oxidation von α-Hydroxysäuren

36.3 Beschreiben Sie kurz die chemischen Prozesse, die dabei in den Peroxisomen ablaufen!

Unter 36.2 genannte Reaktionen gehen mit der Bildung von giftigem Wasserstoffperoxid (H_2O_2) einher. H_2O_2 wird in Peroxisomen von dem Enzyme **Katalase**

- entweder zu Wasser und Sauerstoff abgebaut (sog. katalatische Reaktion: $2\ H_2O_2 \rightarrow 2\ H_2O + O_2$)
- oder zur Oxidation zahlreicher Substrate wie Ethanol, Nitriten oder Chinonen genutzt (sog. peroxidatische Reaktion: $AH_2 + H_2O_2 \rightarrow A + 2\ H_2O$).

!!! **36.4 Wie unterscheidet sich die β-Oxidation in den Peroxisomen von der in Mitochondrien?**

Die β-Oxidation in Peroxisomen und Mitochondrien unterscheidet sich in 3 Punkten:

1. **Im Reaktionsgeschehen und der Art der katalysierenden Enzyme**
   Peroxisomen: Bei der Dehydrierung aktivierter Fettsäuren (Acyl-CoA) entsteht Wasserstoffperoxid. Dieser Schritt wird von einem Flavoprotein katalysiert (Acyl-CoA-Oxidase). Die peroxisomale Katalase baut das Wasserstoffperoxid zu Wasser und Sauerstoff ab.
   Mitochondrien: Im ersten Schritt der β-Oxidation, katalysiert von einer Acyl-CoA-Dehydrogenase, wird $FADH_2$ gebildet. Dieses wird in die Atmungskette eingeschleust.
2. **In der Substratspezifität**
   Peroxisomen oxidieren v. a. sehr langkettige, verzweigtkettige Fettsäuren.
   Mitochondrien oxidieren v. a. normale langkettige Fettsäuren.
3. **In der Nutzung der Reaktionsenergie**
   Die bei der peroxisomalen β-Oxidation entstehende Energie wird als Wärme frei.
   Mitochondrien nutzen die Energie zur ATP-Synthese.

Kommentar

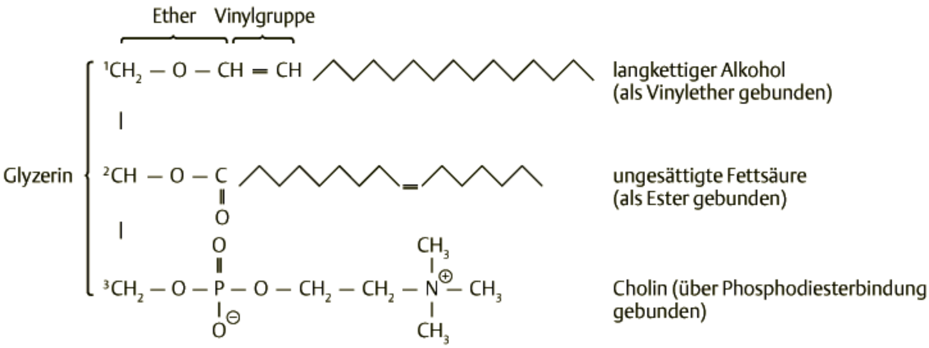
Aufbau und Funktion von Peroxisomen: Peroxisomen sind kleine von einer einfachen Doppellipidmembran umschlossene Zellorganellen. Sie enthalten keine DNA. Peroxisomale Proteine werden an freien Ribosomen synthetisiert und zu den Peroxisomen transportiert. Ihren Namen verdanken die Peroxisomen verschiedenen **oxidativen Reaktionen, die zur Bildung von Wasserstoffperoxid führen**. Da Wasserstoffperoxid giftig für die Zellen ist, sind Peroxisomen zusätzlich mit dem Enzym **Katalase** ausgestattet, das Wasserstoffperoxid weiter abbaut und damit unschädlich macht (s. Antwort zur Frage 36.3).

In Peroxisomen laufen viele Abbauprozesse und Biosynthesen ab (s. Antwort zur Frage 36.2). In ihnen werden u. a. durch β-Oxidation **sehr lange Fettsäuren um etliche C2-Einheiten (Acetyl-CoA) gekürzt**. Die gekürzten Fettsäuren und Acetyl-CoA können aber nicht vollständig in den Peroxisomen abgebaut werden. Zum vollständigen Abbau müssen sie daher aus den Peroxisomen ins Zytosol und evtl. in die Mitochondrien transportiert werden.

Eine wichtige Biosynthese, die in den Peroxisomen abläuft, sind die ersten Schritte der Synthese von **Plasmalogenen**. Plasmalogene sind eine besondere Klasse der Etherlipide, die zu den Glyzerophospolipiden gehört. Bei Etherlipiden ist am C-Atom 1 des Glyzerins ein langkettiger Alkohol über eine Etherbindung gebunden. Plasmalogene weisen zusätzlich eine zur Etherbindung benachbarte Doppelbindung in der Kohlenstoffkette auf (sog. Vinylgruppe). Am C-Atom in Position 2 des Glyzerins ist eine ungesättigte Fettsäure als Ester gebunden. Am C-Atom in Position 3 ist Cholin über eine Phosphodiesterbindung gebunden (s. Abb.). Plasmalogene kommen in hoher Konzentration in den Myelinscheiden der Nervenzellen sowie in der Membran von Herz- und Skelettmuskelzellen vor.

Adrenoleukodystrophie: Die **X-chromosomal vererbte** Adrenoleukodystrophie (ALD) ist die häufigste peroxisomale Erkrankung. Sie tritt aber sehr selten auf. Ursache ist ein Defekt in einem Gen, welches für ein **Membranprotein**

➜ Fall 36 Seite 36



Struktur eines Plasmalogens

der Peroxisomen kodiert. Ist dieses Membranprotein defekt, kann die **peroxisomale β-Oxidation sehr langkettiger Fettsäuren nicht richtig ablaufen**. Dies führt zur Anhäufung sehr langkettiger Fettsäuren in verschiedenen Geweben, v. a. in der **Nebennierenrinde** und **weißen Substanz des ZNS** (Adreno = Nebenniere, Leuko = weiß). Es entwickeln sich u. a. Nebennierenrindeninsuffizienz (Morbus Addison, s. Fall 61), Einschränkungen des Seh- und Hörvermögens, Krampfanfälle, Störungen der Muskelkoordination und Demenz. Die Erkrankung führt innerhalb weniger Jahre zum Tod.

Die Diagnose wird anhand erhöhter Konzentrationen langkettiger Fettsäuren im Plasma gestellt. Mittels MRT und CT kann man feststellen, wie stark das ZNS betroffen ist.

Verschiedene Therapiekonzepte (z. B. Diät, Immunsuppression, Gentherapie) befinden sich zum größten Teil noch in einer experimentellen Phase. Zu den diätetischen Konzepten zählt die Gabe von „**Lorenzos Öl**". Dieses besteht aus einer 4:1 Mischung von Ölsäure und Erukasäure. Diese kurzkettigen Fettsäuren reduzieren das Aufkommen sehr langkettiger Fettsäuren und können die neurologischen Symptome mildern, aber den Krankheitsverlauf nicht aufhalten.

ZUSATZTHEMEN FÜR LERNGRUPPEN

Aufbau und Aufgabe weiterer Zellorganellen (z. B. Zellkern, endoplasmatisches Retikulum, Golgi-Apparat)

β-Oxidation von Fettsäuren

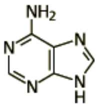
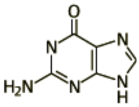
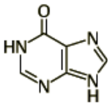
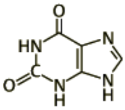
Morbus Addison (primäre Nebennierenrindeninsuffizienz)

Weitere Erkrankungen aufgrund peroxisomaler Störungen (Zellweger-Syndrom, Refsum-Krankheit)

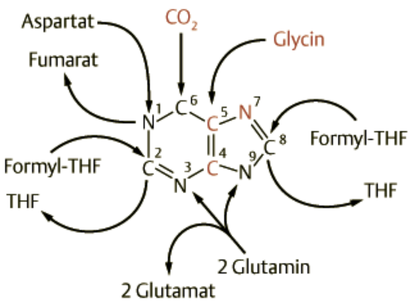
➜ Fall 36 Seite 36

37.1 Benennen Sie die häufigen Purinbasen, ihre Nukleoside und Nukleotide! Welche davon finden sich in der DNA, RNA und im Syntheseweg?

Häufige Purinbasen, ihre Nukleoside und Nukleotide sowie ihr Vorkommen

Base	Formel	Nukleosid (Base + Ribose)	Nukleotid (Base + Ribose + Phosphat)	Vorkommen
Adenin		Adenosin	Adenosinmonophosphat (AMP)	DNA, RNA, Synthese
Guanin		Guanosin	Guanosinmonophosphat (GMP)	DNA, RNA, Synthese
Hypoxanthin		Inosin	Inosinmonophosphat (IMP)	Synthese
Xanthin		Xanthosin	Xanthosinmonophosphat (XMP)	Synthese

37.2 Zeichnen Sie einen Purinring! Zeigen Sie für jedes Ringatom, welchem Substrat der Purinsynthese es entstammt!



Purinring und Herkunft der Atome

37.3 Mit welchem Substrat beginnt die Purinsynthese? Aus welchem Stoffwechselweg stammt es, und wie wird es aktiviert?

Ribose-5-Phosphat aus dem **Pentosephosphatweg** wird unter ATP-Verbrauch zu **Phosphoribosylpyrophosphat** (PRPP) aktiviert, d. h. auf das C-Atom 1 von Ribose-5-Phosphat wird Pyrophosphat übertragen.

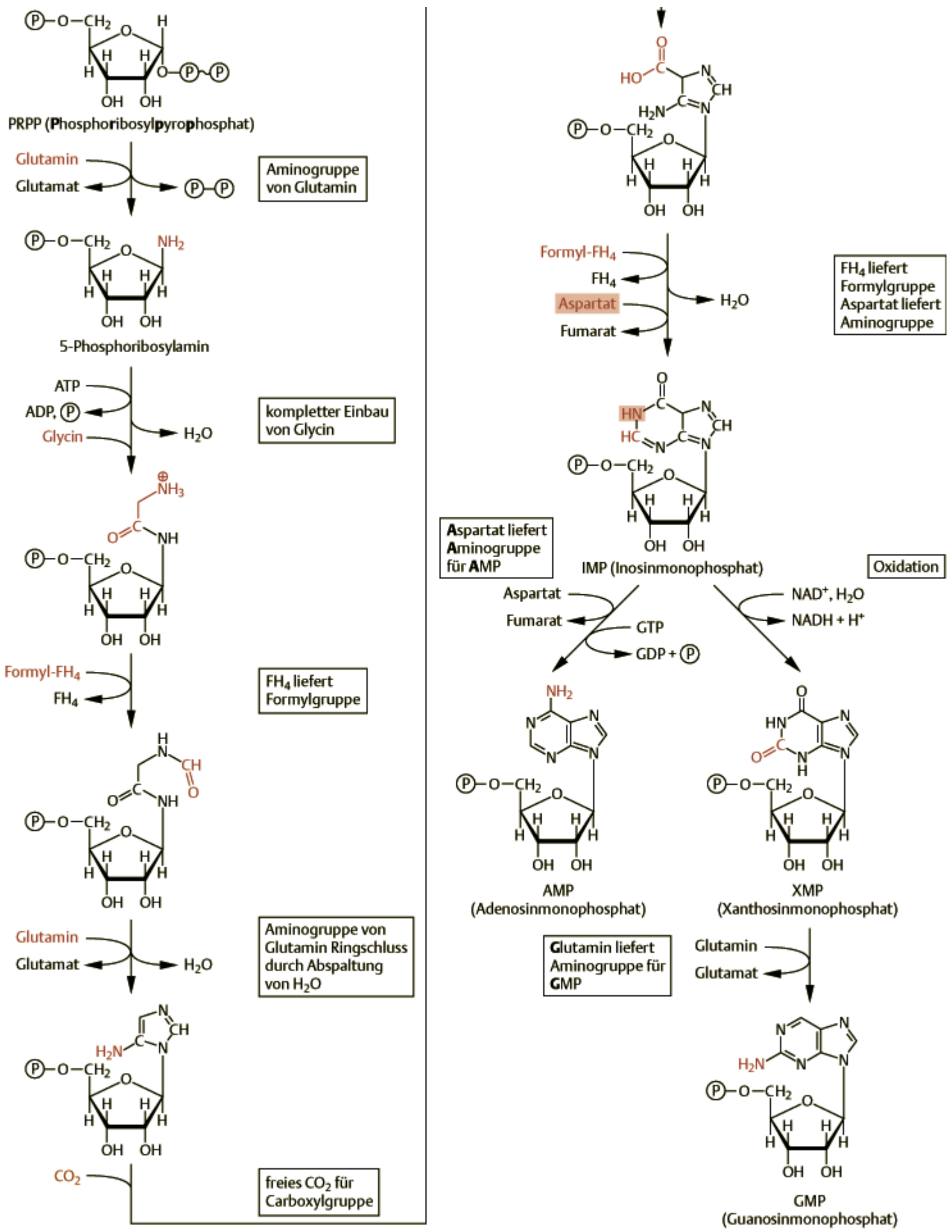
37.4 Wie erfolgt die Synthese bis zum ersten Purinnukleotid? Wie wird es zu den zwei häufigen Purinnukleotiden der Nukleinsäuren gewandelt?

Der Purinring wird schrittweise am **Ribose-5-Phosphat** aufgebaut:

- Ersetzen von Pyrophosphat am PRPP durch eine **Aminogruppe (NH_2) aus Glutamin**; es entsteht 5-Phosphoribosylamin und aus Glutamin wird Glutamat. Katalysierendes Enzym dieser Reaktion ist die **PRPP-Amidotransferase** (s. Kommentar).
- Verknüpfung von **Glycin** mit der Aminogruppe
- Einbau einer **Formylgruppe** (=CHO), die von der **Formyl-Tetrahydrofolsäure** (Formyl-THF, aktivierte Folsäure) stammt
- Einbau einer **Aminogruppe**, die wieder von **Glutamin** stammt, und Schluss des 5er-Rings
- Einbau von CO_2 (Carboxylierung)

→ Fall 37 Seite 37

- Einbau einer **Aminogruppe aus Aspartat**; aus Aspartat wird Fumarat
- Einbau einer **Formylgruppe**, die wieder von der **Formyl-Tetrahydrofolsäure** stammt
- Schluss des 6er-Rings; es entsteht die **Purinbase Hypoxanthin** und damit – da sie am Ribose-5-Phosphat hängt – das Nukleotid **Inosinmonophosphat (IMP)**
- IMP wird entweder in:
  – **Adenosinmonophosphat (AMP)** umgewandelt, dabei wird eine **Aminogruppe von Aspartat** eingebaut
  – oder über **Xanthosinmonophosphat (XMP)** in **Guanosinmonophosphat (GMP)** umgewandelt, dabei wird eine **Aminogruppe von Glutamin** geliefert.

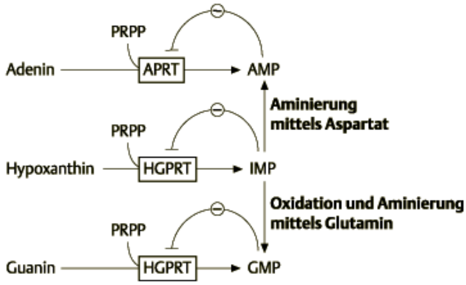


Synthese der Purinnukleotide

→ Fall 37 Seite 37

37.5 Was versteht man unter Salvage Pathway? Erläutern Sie den Salvage Pathway!

- Die Synthese der Purine ist aufwendig, daher ist es biologisch sinnvoll **freie Basen** aus der Nahrung und dem Purinabbau wiederzuverwerten. Dies erfolgt im Salvage Pathway, einem Stoffwechselweg für die **Wiederverwertung von Purinen**.
- Die **Adenin**-Phosphoribosyltransferase (**A**PRT) verknüpft die Purinbase Adenin mit PRPP zu **AMP**.
- Die **Hypoxanthin-Guanin**-Phosphoribosyltransferase (**HG**PRT) verknüpft
  - die Purinbase Hypoxanthin mit PRPP zu **IMP** (aus IMP kann AMP oder GMP synthetisiert werden)
  - die Purinbase Guanin mit PRPP zu **GMP**.

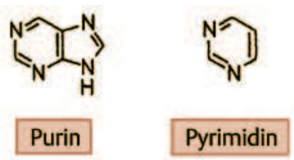


Wiederverwertung von Adenin, Hypoxanthin und Guanin und ihre Regulation (APRT = Adenin-Phosphoribosyltransferase, HGPRT = Hypoxanthin-Guanin-Phosphoribosyltransferase))

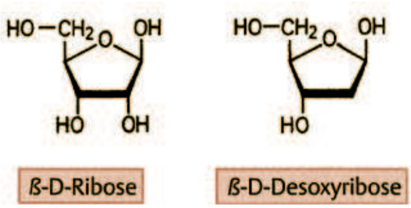
Kommentar

Aufbau der Nukleotide: Die Grundbausteine der Nukleotide sind:

- **Base**, die sich vom Purin (s. Antworten zu Fragen 37.1 und 37.2) oder Pyrimidin (s. Fall 55) ableiten
- **Zucker (Kohlenhydrat)** – Desoxyribose oder Ribose
- **Phosphorsäure**.



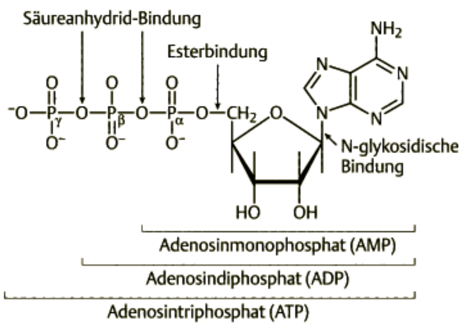
Struktur der Purin- und Pyrimidinbase



Struktur der Kohlenhydrate (Zucker) der Nukleotide

Wird eine **Base** mit einem **Zucker** verbunden, entsteht ein **Nukleosid**. Die Bindung erfolgt dabei **N-glykosidisch** zwischen dem C-Atom 1 des Zuckers und dem N-Atom 9 des Purins oder dem N-Atom 1 des Pyrimidins.

Wird ein **Nukleosid** am C-Atom 5 des Zuckers mit einer **Phosphorsäure** verestert, entsteht ein **Nukleotid**. Findet sich nur eine Phosphorsäure am Nukleosid, spricht man auch von Nukleosid**mono**phosphat. Werden ein oder zwei zusätzliche Phosphorsäuremoleküle an die bereits vorhandene Phosphatgruppe des Nukleosidmonophosphats gelagert, entstehen Nukleosid**di**phosphat und Nukleosid**tri**phosphat. Bei der Bindung zwischen den einzelnen Phosphorsäuremolekülen handelt es sich um **energiereiche** Säureanhydridbindung.



Nukleotidstruktur am Beispiel der Adenosinphosphate

Synthese der Purinnukleotide: Die Purinnukleotide werden im **Zytosol** aller Zellen ständig synthetisiert und abgebaut. Für die Synthese wird Ribose-5-Phosphat aus dem Pentosephosphatweg zu Phosphoribosylpyrophosphat

➜ Fall 37 Seite 37

(PRPP) aktiviert. An Ribose-5-Phosphat kann nach Aktivierung schrittweise der Purinring aufgebaut werden. Die einzelnen Atome des Purinrings stammen dabei von verschiedenen Substraten (s. Antworten zu Fragen 37.2, 37.3 und 37.4). Nach Synthese der Purinukleotide in der Monophosphatform (Nukleosidmonophosphate) werden sie ATP-abhängig zur Diphosphatform (Nukleosiddiphosphate) und Triphosphatform (Nukleosidtriphosphate) phosphoryliert.

Salvage Pathway: Da die Synthese der Purine aufwendig ist, werden freie Purinbasen aus dem Purinnukleotidabbau und der Nahrung wiederverwertet. Im Salvage Pathway katalysieren **Phosphoribosyltransferasen** (**APRT**, **HGPRT**) die Kopplung der Basen mit PRPP (s. Antwort zur Frage 37.5).

Regulation der Purinnukleotidsynthese: Die **PRPP-Amidotransferase** ist das geschwindigkeitsbestimmende Enzym der Purinnukleotidsynthese. Das Substrat **PRPP aktiviert** die PRPP-Amidotransferase; alle **Purinnukleotide** dagegen **hemmen** sie.

Funktion der Purinnukleotide: Purinnukleotide sind in ihrer Nukleosidtriphosphatform (ATP und GTP) wegen ihrer zwei energiereichen Bindungen wichtige Substrate an vielen Stellen des Intermediärstoffwechsels, z. B.

- ATP und GTP sind **Bausteine der DNA und RNA**
- ATP und GTP sind wichtige **Energielieferanten**
- ATP und GTP können in die **Second Messenger cAMP und cGMP** umgewandelt werden
- GTP ist **Bestandteil der G-Proteine**.

Lesch-Nyhan-Syndrom: Das Lesch-Nyhan-Syndrom ist eine sehr seltene Stoffwechselerkrankung, die X-chromosomal rezessiv vererbt wird. Es liegt ein **Enzymdefekt der Hypoxanthin-Guanin-Phosphoribosyltransferase (HGPRT) im Salvage Pathway** vor. Über folgende Mechanismen führt dies zum Anstieg des Harnsäurespiegels im Blut (Hyperurikämie):

- Beim Abbau der Purinnukleotide werden Purinbasen freigesetzt. Die Purinbasen können durch den Defekt der HGPRT im Salvage Pathway nicht wiederverwertet werden. Sie werden daher vollständig zu Harnsäure abgebaut.
- Beim Abbau der Purinnukleotide fällt außerdem Ribose-5-Phophat an, welches zu PRPP aktiviert wird. PRPP aktiviert die PRPP-Amidotransferase und steigert dadurch die Synthese der Purinnukleotide. Die verstärkt gebildeten Purinnukleotide werden zu Harnsäure abgebaut.

Die Hyperurikämie führt zum Krankheitsbild Gicht (s. Fall 73). Hinzu kommen neurologische Symptome (z. B. Spastik), geistige Behinderung, verstärkte Aggressivität und Neigung zur Selbstverstümmelung.

ZUSATZTHEMEN FÜR LERNGRUPPEN

Folsäurestoffwechsel

Pyrimidinsynthese und -abbau

Nukleinsäuren

Purinabbau

Gicht

38 Fettsäureabbau (β-Oxidation), Ethanolabbau

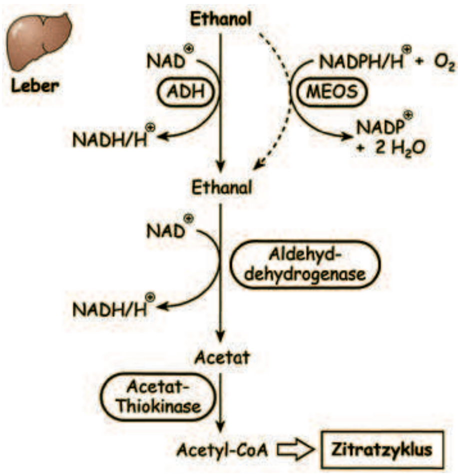
38.1 Wie wird Alkohol (Ethanol) abgebaut?

Ca. 95 % des Alkohols werden in der Leber abgebaut, der Rest wird unverändert über Atmung, Schweiß und Urin ausgeschieden. In der Leber gibt es 2 Hauptwege für den Ethanolabbau:

- Durch die NAD^+-abhängige **Alkoholdehydrogenase (ADH)** zu Acetaldehyd (Ethanal).
- Durch das cytochrom-P450-abhängige **mikrosomale ethanoloxidierende System (MEOS)** zu Acetaldehyd
- (Daneben wird Ethanol zu einem geringen Anteil in den Peroxisomen abgebaut.)

Acetaldehyd wird durch die NAD^+-abhängige **Aldehyddehydrogenase** zu Acetat oxidiert. Acetat kann zu Acetyl-CoA aktiviert und in den Zitratzyklus eingespeist werden.

➜ Fall 38 Seite 38



Ethanolabbau (ADH = Alkoholdehydrogenase, MEOS = mikrosomales ethanoloxidierendes System)

38.2 Wie läuft die β-Oxidation der Fettsäuren in den Mitochondrien ab?

Die β-Oxidation ist ein kataboler zyklischer Reaktionsablauf,

- bei dem pro Runde **Acyl-CoA** (aktivierte Fettsäure) um ein **Acetyl-CoA** (aktivierte Essigsäure, C_2-Körper) gekürzt wird. Acetyl-CoA liefert Energie im Zitratzyklus.
- bei dem reduzierte Koenzyme (**$FADH_2$, NADH+H$^+$**) gewonnen werden, die Energie in der Atmungskette liefern.

Zum Ablauf:

1. Oxidation (Dehydrierung) von Acyl-CoA durch die **Acyl-CoA-Dehydrogenase** zum ungesättigten α,β-trans Acyl-CoA (Doppelbindung zwischen α- und β-Atom des Acyl-CoA); die beiden H-Atome werden auf FAD übertragen, es entsteht $FADH_2$

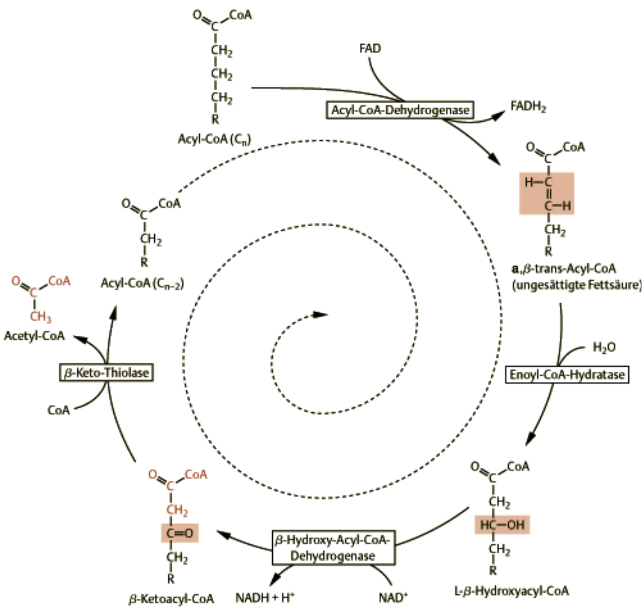
2. Anlagerung von H_2O an das ungesättigte Acyl-CoA durch die **Enoyl-CoA-Hydratase**; es entsteht L-β-Hydroxyacyl-CoA (Hydroxygruppe in β-Position der Acyl-CoA)

3. Oxidation (Dehydrierung) der β-Hydroxygruppe (des L-β-Hydroxyacyl-CoA) durch die **β-Hydroxy-Acyl-CoA-Dehydrogenase** zur Ketogruppe (β-Ketoacyl-CoA); die beiden H-Atome werden auf NAD$^+$ übertragen, es entsteht NADH+H$^+$

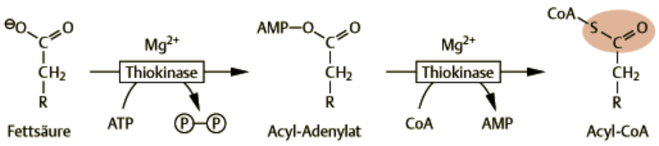
4. Abspaltung von Acetyl-CoA durch die **β-Keto-Thiolase** vom β-Ketoacyl-CoA; die ursprüngliche Fettsäure ist um 2 C-Atome kürzer und geht erneut in den Reaktionskreislauf ein

!!! 38.3 Warum wird die β-Oxidation der Fettsäuren bei chronischem Alkoholmissbrauch gehemmt?

- β-Oxidation und Alkoholabbau (**Alkoholdehydrogenase und Aldehyddehydrogenase**) benötigen beide als **Koenzym NAD$^+$**.



Ablauf des Fettsäureabbaus (β-Oxidation)



Aktivierung von Fettsäuren mit CoA

- Reduziertes NADH+H$^+$ liegt mit seiner oxidierten Form NAD$^+$ in einem Gleichgewicht vor, das man als [NADH+H$^+$]/[NAD$^+$]-Verhältnis beschreiben kann.
- Beim Alkoholiker arbeitet die **Alkoholdehydrogenase** verstärkt, so dass die NADH+H$^+$-Konzentration stark zunimmt.
- **Die β-Oxidation wird mangels NAD$^+$ auf Stufe der NAD$^+$-abhängigen β-Hydroxy-Acyl-CoA-Dehydrogenase gehemmt.** Freie Fettsäuren reichern sich an und werden zu Triacylglyzerinen (Triglyzeriden) verestert – die Leber verfettet.

38.4 Warum müssen Fettsäuren aktiviert werden? Wie erfolgt die Aktivierung der Fettsäuren?

- Freie Fettsäuren sind reaktionsträge. Bei Aktivierung mit Coenzym A (CoA) erhalten sie eine energiereiche Thioesterbindung, die weitere Reaktionen ermöglicht.
- Die **Thiokinase** aktiviert Fettsäuren im Zytosol:
  - Fettsäure + ATP = **Acyl-Adenylat** (Zwischenprodukt mit energiereicher gemischter Säureanhydridbindung)
  - Austausch von AMP durch CoA = **Acyl-CoA** (aktivierte Fettsäure mit energiereicher Thioesterbindung)

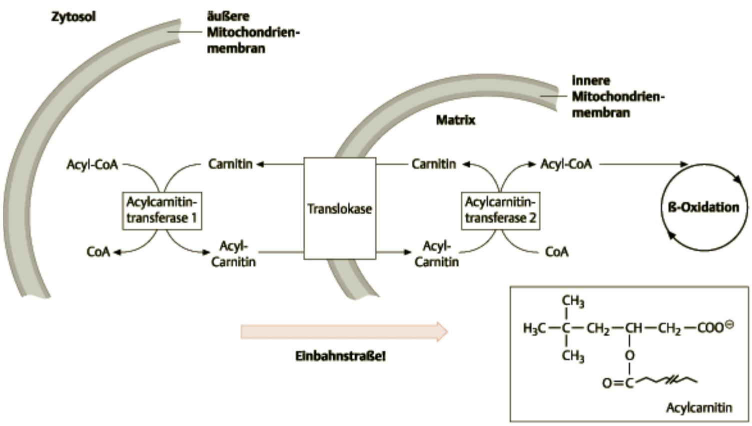
38.5 Warum findet die β-Oxidation der Fettsäuren fast ausschließlich im Mitochondrium statt? Wie gelangen die Fettsäuren in das Mitochondrium?

Die enzymatische Ausstattung für die β-Oxidation befindet sich nur im Matrixraum des Mitochondriums. Problem: **Acyl-CoA** kann die innere Mitochondrienmembran nicht passieren; daher:

- Umwandlung von Acyl-CoA durch die **Acyl-Carnitintransferase 1** (in der Außenseite der inneren Mitochondrienmembran) in **Acyl-Carnitin**
- Transport von Acyl-Carnitin in den Matrixraum über die innere Mitochondrienmembran durch die **Translokase** im Austausch gegen Carnitin
- Umwandlung von Acyl-Carnitin durch die **Acyl-Carnitintransferase 2** (Innenseite der inneren Mitochondrienmembran) in **Acyl-CoA**

38.6 Beschreiben Sie die Funktion der Redox-Koenzyme am Beispiel der β-Oxidation!

- NAD$^+$ und FAD dienen bei den Substrat-Oxidationen (Dehydrogenase-Reaktionen) als Koenzyme und werden dort zu NADH+H$^+$ und FADH$_2$ reduziert.



Umwandlung von Acyl-CoA in Acyl-Carnitin und Transport von Acylcarnitin über die innere Mitochondrienmembran

➜ Fall 38 Seite 38

- Während NADH+H^+ frei diffundiert, ist $FADH_2$ als prosthetische Gruppe fest am Enzym (**Acyl-CoA-Dehydrogenase**, s. Antwort zur Frage 38.2) gebunden.
- An der **Atmungskette** wird NADH+H^+ am Komplex I zu NAD^+ und $FADH_2$ am Komplex II zu FAD oxidiert (s. Fall 18).
- Durch die Atmungskette wird Energie in Form von **ATP** bereitgestellt.

Kommentar

Fettsäureabbau (β-Oxidation): Die β-**Oxidation**, der Abbau der Fettsäuren, ist ein kataboler Stoffwechselweg im **Matrixraum der Mitochondrien** (s. Antwort zur Frage 38.2). Daneben existiert auch in Peroxisomen eine Form der β-Oxidation. Hier werden besonders langkettige Fettsäuren um einige C_2-Einheiten gekürzt, aber nicht vollständig abgebaut (s. Fall 36).

Die Fettsäuren entstammen entweder dem Speicherfett (Triglyzeride, Syn. Triacylglyzerine) oder werden durch Lipoproteine zur entsprechenden Zelle transportiert. Beim Abbau der Fettsäuren entsteht **Acetyl-CoA** (aktivierte Essigsäure), das in den Zitratzyklus eingeschleust wird. Außerdem entstehen die reduzierten Koenzyme **$FADH_2$** und **NADH+H^+**, die an der Atmungskette wieder zu FAD und NAD^+ reoxidiert werden. Beides ermöglicht einen Energiegewinn in Form von ATP. Ohne die Reoxidation an der Atmungskette würde der Fettsäureabbau an der oxidierten Form der Koenzyme (FAD und NAD^+) verarmen und dementsprechend nicht weiter ablaufen. Da die Atmungskette Sauerstoff benötigt, ist die β-Oxidation auch nur unter **aeroben** Bedingungen möglich.

Leber, Herz- und Skelettmuskulatur gewinnen über 50% ihrer Energie aus dem Fettsäureabbau. **Erythrozyten und Nervenzellen sind nicht zur** β-**Oxidation befähigt**, da Erythrozyten keine Mitochondrien und Nervenzellen nicht die erforderlichen Enzyme besitzen.

Damit die antagonistischen Stoffwechselwege Fettsäuresynthese und Fettsäureabbau nicht gleichzeitig ablaufen, ist eine **Regulation** erforderlich:

- Bei **Nahrungszufuhr** werden Fettsäuren und Triglyzeride aus Kohlenhydraten aufgebaut. Bei der Schrittmacherreaktion der Fettsäuresynthese entsteht **Malonyl-CoA** (s. Fall 48). Erhöhte Konzentrationen von Malonyl-CoA hemmen die **Carnitin-Acyl-Transferase 1**, so dass aktivierte Fettsäuren nicht zur Oxidation in das Mitochondrium transportiert werden können (s. Antwort zur Frage 38.4). Es wird Speicherfett für „schlechte Zeiten" angelegt.
- Bei **Nahrungskarenz** entfällt dieser Hemmmechanismus, so dass aktivierte Fettsäuren in den mitochondrialen Matrixraum zur β-Oxidation transportiert werden können.

Ethanolstoffwechsel: Ethanol (Syn. Äthyl-Alkohol) wird in der Leber über drei verschiedene Wege abgebaut: über die **Alkoholdehydrogenase** des Zytosols und über das mikrosomale ethanoloxidierende System (**MEOS**) des endoplasmatischen Retikulums (s. Antwort zur Frage 38.1). Außerdem wird Ethanol auch durch die in den **Peroxisomen** gelegene **Katalase** abgebaut; dies jedoch zu einem viel geringeren Anteil. Alle drei Wege bauen **Ethanol** zu **Acetaldehyd** (Ethanal) ab, das durch die **Aldehyddehydrogenase** zu **Acetat** weiter abgebaut wird.

Beim Nicht-Alkoholiker werden über 90% des Alkohols über die Alkoholdehydrogenase abgebaut; das MEOS übernimmt fast den ganzen Rest. Bei chronischem Alkoholkonsum muss ständig mehr Ethanol entgiftet werden, so dass alle drei Systeme mit erhöhter Umsatzrate arbeiten. Dies kann zu schwerwiegende Auswirkungen auf die Leber und ihren Stoffwechsel führen:

- Die Alkoholdehydrogenase benötigt als Koenzym NAD^+. So bleibt weniger NAD^+ für die NAD^+-abhängige β-Hydroxy-Acyl-CoA-Dehydrogenase. Dadurch wird die **β-Oxidation gehemmt**, freie Fettsäuren reichern sich an und werden zu Triglyzeriden verestert. Dies führt zu einer **Fettleber** (s. Antwort zur Frage 38.3).
- Das beim Alkoholabbau anfallende Acetyl-CoA liefert über die Atmungskette viel ATP. Eine hohe ATP-Konzentration **hemmt das Enzym Isozitratdehydrogenase des Zitratzyklus**, welches Zitrat weiter abbaut. Dadurch staut sich Zitrat im Mitochondrium an, wird ins Zytosol ausgeschleust und dort in Acetyl-CoA und Oxalacetat gespalten. Acetyl-CoA wird zur **Fettsäuresynthese** ver-

➜ Fall 38 Seite 38

wendet. Die entstandenen Fettsäuren werden ebenfalls zu Triglyzeriden verestert. Folge ist wiederum eine **Fettleber**.

- Das MEOS kann als einziges alkoholabbauendes System induziert werden, so dass der relative Anteil dieses Systems am Alkoholabbau größer wird als beim Nicht-Alkoholiker. Da MEOS cytochrom-P450-abhängig ist, werden **andere cytochrom-P450-abhängige Entgiftungsreaktionen beeinträchtigt** (z. B. Biotransformation in der Leber).
- Das beim Ethanolabbau anfallende Zwischenprodukt **Acetaldehyd (Ethanal)** ist **lebertoxisch**. Es kommt zur Schädigung von Membranen und Transportsystemen, daher können Triglyzeride nicht mehr aus den Leberzellen ausgeschleust werden und lagern sich dort ab. Dies führt als dritter Mechanismus zur **Fettleber**.

Alkoholmissbrauch: Alkoholmengen von mehr als **40 g/d bei Männern** und **20 g/d bei Frauen** gelten als gesundheitlich bedenklich (20 g Alkohol = 1 Glas Rotwein oder eine Flasche Bier). Neben **Alkoholabhängigkeit** können Folgen chronischen Alkoholmissbrauchs alle Organe betreffen, z. B.:

- Leber mit Verfettung (s. o.) und später Zirrhose mit Einstellung der Leberfunktionen, z. B. Entgiftung von Ammoniak oder Synthese von Plasmaproteinen
- Pankreas mit akuter und chronischer Entzündung (Pankreatitis) und Einstellung der Pankreasfunktionen, z. B. Synthese von Pankreasenzymen und Insulin
- unzureichende Ernährung (da Alkohol „Ersatznahrungsmittel" wird) führt zu Nährstoffmangel (z. B. Vitamine, essenzielle Amino- und Fettsäuren) und damit Unterernährung und Störungen weiterer Organe, z. B. bei Vitamin-B_1-Mangel zur Wernicke-Enzephalopathie (s. Fall 57)
- Nervensystem z. B. mit Krampfanfällen und Schädigung peripherer Nerven.

ZUSATZTHEMEN FÜR LERNGRUPPEN

Abbau ungesättigter Fettsäuren

Bedeutung von Biotin und Cobalamin beim Abbau ungeradzahliger Fettsäuren

Lipolyse

Energiebilanz der β-Oxidation

39 Eikosanoide

39.1 Welche Substanz wird durch die Cyclooxygenase umgewandelt? Woher kommt diese Substanz?

- **Arachidonsäure** wird durch die Cyclooxygenase umgewandelt.
- Arachidonsäure ist Bestandteil der Phospholipide der Zellmembran; mit Hilfe der **Phospholipase A_2** wird Arachidonsäure von den Phospholipiden abgespalten.

39.2 Welche Substanzen entstehen dabei? Nennen Sie auch deren Wirkungen!

Prostaglandine:

- Prostaglandin E_2
  - Relaxation der glatten Muskulatur (→ Vasodilatation, Bronchodilatation)
  - Schutz der Magenschleimhaut durch vermehrte Schleimproduktion
  - Schmerzsensibilisierung
  - Entzündungsreaktion
  - Auslösung von Fieber
  - Hemmung der Lipolyse
- Prostaglandin $F_{2\alpha}$
  - Kontraktion der glatten Muskulatur (→ Vasokonstriktion, Bronchokonstriktion, Kontraktion der Uterusmuskulatur)
- Prostaglandin D_2
  - Bronchokonstriktion
- Prostaglandin I_2 (Syn. Prostacyclin)
  - Hemmung der Thrombozytenaggregation (Antagonist von Thromboxan A_2)
  - Vasodilation

Thromboxane:

- Thromboxan A_2
  - Förderung der Thrombozytenaggregation (Antagonist von Prostaglandin I_2)
  - Vasokonstriktion

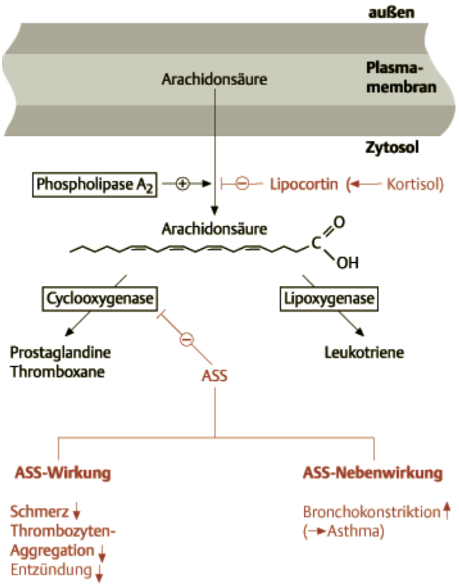
➜ Fall 39 Seite 39

39.3 Warum wird durch Hemmung der Cyclooxygenase eine Schmerzverminderung erreicht?

Prostaglandin E_2 erhöht die Schmerzempfindlichkeit (s. Antwort zur Frage 39.2). Durch Hemmung der Cyclooxygenase wird die Bildung der Prostaglandine reduziert, so dass die Schmerzempfindlichkeit gesenkt wird.

!!! 39.4 Erläutern Sie, warum ein Cyclooxygenasehemmer wie Aspirin einen Asthmaanfall auslösen kann!

- Arachidonsäure kann durch 2 Enzyme umgewandelt werden (s. auch Abb.):
  - Durch die Cyclooxygenase in Prostaglandine und Thromboxane
  - Durch die Lipoxygenase in Leukotriene
- Bei Hemmung der Cyclooxygenase wird Arachidonsäure vermehrt durch die Lipoxygenase umgewandelt; es entstehen vermehrt **Leukotriene**.
- Leukotriene bewirken eine **Bronchokonstriktion**, dies kann zur Luftnot bis hin zum Asthmaanfall führen.



Synthese der Eikosanoide und Wirkungsmechanismus von Acetylsalicylsäure (ASS) und Kortisol (Kortisol fördert die Synthese von Lipocortin. Lipocortin hemmt die Phospholipase A_2, so dass weniger Arachidonsäure aus der Phospholipiden der Plasmamembran abgespalten wird. Letztendlich entstehen nicht nur weniger Prostaglandine und Thromboxane, sondern auch weniger Leukotriene.)

Kommentar

Eikosanoide: Zu den Eikosanoiden gehören **Prostaglandine**, **Thromboxane** und **Leukotriene**. Es handelt sich hierbei um **Gewebehormone**, die nicht von speziellen Zellen, sondern von vielen verschiedenen Zellen gebildet werden können. Die Eikosanoide werden aus der vierfach ungesättigten **Arachidonsäure** (Eikosatetraensäure) gebildet. Diese ist Bestandteil der **Phospholipide der Zellmembran** und wird mit Hilfe der **Phospholipase A_2** aus der Zellmembran abgespalten. Arachidonsäure kann nun auf zwei verschiedenen Wegen weiter umgewandelt werden:

- Die **Cyclooxygenase** (COX) wandelt Arachidonsäure in **Prostaglandine** und **Thromboxane** um.
- Die **Lipoxygenase** wandelt Arachidonsäure in **Leukotriene** um.

Eikosanoide wirken hauptsächlich **lokal am Ort ihrer Entstehung**. Zur Signalübertragung auf die Zielzellen binden sie an **G-proteingekoppelte Rezeptoren**. Die Wirkungen der Eikosanoide sind vielfältig, zum Teil wirken sie genau gegensinnig (s. Antworten zu Fragen 39.2 und 39.4). Innerhalb von Sekunden und Minuten werden Eikosanoide abgebaut.

Cyclooxygenasehemmer: Acetylsalicylsäure (ASS, Aspirin) gehört zu einer Gruppe von Medikamenten, die die Cyclooxygenase hemmen. Man spricht von Cylooxygenasehemmern (COX-Hemmern). Diese greifen in die Synthese der Eikosanoide ein:

- Durch Hemmung der Cyclooxygenase entstehen vermindert Prostaglandine. Dies führt zu **Schmerzreduktion** (analgetische Wirkung), **Fiebersenkung** (antipyretische Wirkung) und **Entzündungshemmung** (antiphlogistische Wirkung). Neben diesen erwünschten kommt es auch zu unerwünschten Wirkungen: Durch verminderte Schleimproduktion im Magen, wird die Magenschleimhaut weniger geschützt, es kommt zu **Schädigungen der Magen-**

→ Fall 39 Seite 39

schleimhaut. Es kann sich ein Magengeschwür (Magenulkus) entwickeln.
- Durch Hemmung der Cyclooxygenase bilden Thrombozyten vermindert Thromboxane, so dass die **Blutstillung beeinträchtigt** wird.
- Durch Hemmung der Cyclooxygenase ist das Substratangebot für die Lipoxygenase höher. Dies führt zu einer gesteigerten Leukotriensynthese. Leukotriene wirken bronchokonstriktorisch und können **Atemnot bis hin zum Asthmaanfall** auslösen (s. Fallbeispiel und Antwort zur Frage 39.4).

ZUSATZTHEMEN FÜR LERNGRUPPEN

Einfluss von Kortisol auf die Eikosanoidsynthese

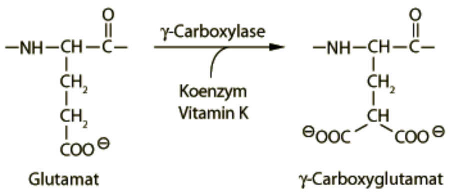
Isoformen der Cyclooxygenase und deren Charakteristika

Gewebehormone (z. B. Serotonin, Histamin, Kinine)

G-proteingekoppelte Signalübertragung

40 Vitamin K

40.1 Welche Aufgaben hat Vitamin K im menschlichen Körper? Erläutern Sie in diesem Zusammenhang auch den Begriff γ-Carboxylierung!
- Vitamin K ist beteiligt an der Synthese verschiedener Proteine (z. B. Gerinnungsfaktoren II, VII, IX, X; Proteine C und S).
- Es ist dabei Koenzym des Enzyms **γ-Carboxylase** und hilft diesem beim **Anfügen einer Carboxylgruppe an das γ-C-Atom des Glutamats dieser Proteine** (sog. γ-Carboxylierung); durch Anfügen dieser zusätzlichen Carboxylgruppe sind die Proteine in der Lager Kalzium und Phospholipide anzulagern, was z. B. beim Ablauf der Blutgerinnung eine essenzielle Rolle spielt (s. Fall 56).
- Auch die Knochenproteine Osteokalzin und Matrix-Gla-Protein werden vitamin-K-abhängig carboxyliert.

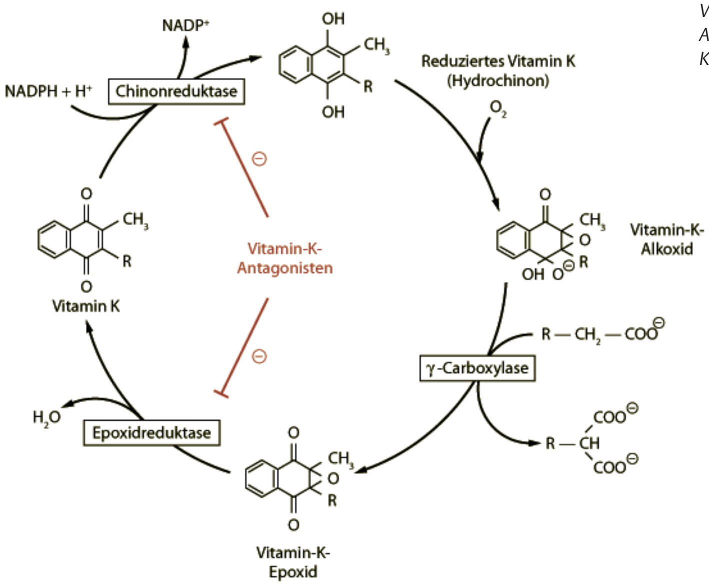


γ-Carboxylierung eines Glutamatrestes

40.2 Erläutern Sie den Vitamin-K-Zyklus!
- **Vitamin K** wird mittels **Chinonreduktase** und NADPH + H^+ in reduziertes Vitamin K (Hydrochinon) umgewandelt.
- **Reduziertes Vitamin K** reagiert mit Sauerstoff zu Vitamin-K-Alkoxid.
- **Vitamin-K-Alkoxid** kann ein Proton (Wasserstoff) vom Glutamatrest eines vitamin-K-abhängigen Proteins aufnehmen; an die nun freigewordene Bindung dieses Proteins wird eine weitere Carboxylgruppe mit Hilfe der γ-Carboxylase gebunden.
- Nach Abgabe von Hydroxid (OH^-) entsteht aus dem Vitamin-K-Alkoxid das Vitamin-K-Epoxid.
- **Vitamin-K-Epoxid** wird durch die Epoxidreduktase wieder in Vitamin K umgewandelt; der Kreislauf kann wieder von vorn beginnen.

40.3 Wie greifenVitamin-K-Antagonisten in diesen Zyklus ein?
Vitamin-K-Antagonisten **hemmen die Enzyme Chinonreduktase und Epoxidreduktase**. Dadurch wird die γ-Carboxylierung der vitamin-K-abhängigen Proteine vermindert, und es entstehen funktionsuntüchtige Gerinnungsfaktoren. Letztendlich wird die Blutgerinnung gehemmt.

→ Fall 40 Seite 40



Vitamin-K-Zyklus und Angriffsorte der Vitamin-K-Antagonisten

40.4 Erläutern Sie Quick-Wert und INR!

- **Quick-Wert (Syn. Thromboplastinzeit):** erfasst den extrinsischen Teil und die gemeinsame Endstrecke der Blutgerinnung (Faktor I, II, V, VII, X); Vorgehen: Zugabe von Kalzium und Thromboplastin (Gewebefaktor) zu einer ungerinnbar gemachten Plasmaprobe (= Zitratblut); dann Messung der Zeit, bis ein Fibringerinnsel auftritt; diese Zeit wird mit der Gerinnungszeit einer Referenzprobe verglichen und in Prozent angegeben (Norm 70–120 %).
- **INR (International Normalized Ratio):** Der Quick-Wert ist stark abhängig vom zugesetzten Thromboplastinpräparat und kann sich daher von Labor zu Labor unterscheiden; damit die Werte aber auch aus unterschiedlichen Laboren miteinander vergleichbar sind, wird das im Labor verwendete Thromboplastin an ein internationales Referenzthromboplastin angeglichen. So können die gemessenen Quick-Werte anhand einer Formel in die international vergleichbare INR umgerechnet werden (Norm 0,9–1,2).

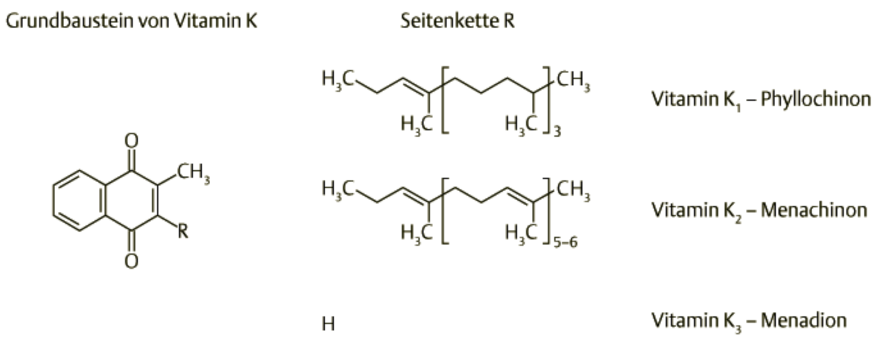
!!! **40.5 Warum behandeln Sie die Patientin zunächst mit Heparin und nicht gleich mit einem Vitamin-K-Antagonisten?**

- Eine sofortige Hemmung der Blutgerinnung ist notwendig, um ein weiteres Thrombuswachstum und die Bildung weiterer Thromben zu vermeiden.
- Eine **sofortige Wirkung** zeigt nur **Heparin**: Es greift direkt in das Blutgerinnungssystem ein, indem es die antikoagulatorische Wirkung von Antithrombin III (AT III) verstärkt (s. Fall 56).
- Die Wirkung der **Vitamin-K-Antagonisten** tritt dagegen erst **nach einigen Tagen** ein. Hierfür gibt es 2 Gründe:
  - Zu Beginn einer Therapie mit Vitamin-K-Antagonisten liegen noch carboxylierte Gerinnungsfaktoren vor, die erst verbraucht werden müssen. Dies dauert einige Tage, dann erst macht sich das Fehlen nichtcarboxylierter Gerinnungsfaktoren und damit eine Hemmung der Blutgerinnung bemerkbar.
  - Auch die Synthese der gerinnungshemmenden Proteine C und S ist vitamin-K-abhängig. Zu Beginn einer Therapie mit Vitamin-K-Antagonisten liegen sie noch vor, verbrauchen sich aber schneller als die Gerinnungsfaktoren. Daher kommt es zu einem Überwiegen der Gerinnungsaktivität und damit Gefahr der verstärkten Thrombenbildung. Dies ist ein weiterer Grund, warum eine Heparintherapie zu Beginn einer Vitamin-K-Antagonisten-Therapie gegeben werden müssen.

➜ Fall 40 Seite 40

Vitamin K: Die **fettlöslichen** Vitamin-K-Derivate leiten sich vom Menadion (2-Methyl-1,4-Naphtochinon; auch sog. **Vitamin K_3**) ab. Je nach Substituent am C-Atom in Position 3 des Menadions unterscheidet man zwischen den zwei Vitaminen K_1 und K_2:

- **Vitamin K_1** (Phyllochinon) wird von Pflanzen gebildet und besitzt eine Phytyl-Seitenkette (bestehend aus 20 C-Atomen).
- **Vitamin K_2** (Menachinon) wird von Darmbakterien gebildet und besitzt eine Difarnesyl-Seitenkette (bestehend aus 35 C-Atomen).



Struktur von Vitamin K

Folgende Produkte enthalten viel Vitamin K: Blumenkohl, Rosenkohl, Sauerkraut, Spinat, Hühner- und Rinderleber, Ei, Speisequark.
Vitamin K ist **Koenzym bei der γ-Carboxylierung vitamin-K-abhängiger Proteine** (s. Antwort zur Frage 40.1).

Vitamin-K-Antagonisten: Vitamin-K-Antagonisten (Syn. **orale Antikoagulanzien**, **Kumarine**) **hemmen die Blutgerinnung**. Der bekannteste Vertreter ist das Phenprocoumon (Marcumar). Vitamin-K-Antagonisten werden **zur Vermeidung von Thrombosen und Embolien** sowie zur **Therapie von Thrombosen** eingesetzt. Vitamin-K-Antagonisten greifen in den Vitamin-K-Zyklus ein und hemmen die Enzyme Chinonreduktase und Epoxidreduktase (s. Antworten zu Fragen 40.2 und 40.3). Dadurch können die vitamin-K-abhängigen Gerinnungsfaktoren nicht mehr carboxyliert werden, es entstehen funktionsuntüchtige Gerinnungsfaktoren, und die Gerinnungszeit verlängert sich. Die Gerinnungszeit wird klinisch mit dem Quick-Wert oder der INR erfasst (s. Antwort zur Frage 40.4). Diese müssen regelmäßig überprüft werden, um festzustellen, ob die Vitamin-K-Antagonisten richtig dosiert worden sind. Falls sie unzureichend dosiert sind, ist der therapeutische Effekt unzureichend; falls sie zu hoch dosiert sind, können gefährliche Komplikationen wie eine verstärkte Blutungsneigung auftreten. Es können u. a. Blutungen in alle Hohlorgane (Gastrointestinaltrakt, ableitende Harnwege) und ins Gehirn auftreten.

ZUSATZTHEMEN FÜR LERNGRUPPEN

Ablauf der Blutgerinnung

Fibrinolyse

Protein C und Protein S

Hemmung der Blutgerinnung durch Heparin und Thrombozytenaggregationshemmer (z. B. ASS)

→ Fall 40 Seite 40

41.1 Welche Produkte entstehen beim Abbau der Kohlenstoffgerüste der Aminosäuren? Gehen Sie dabei auch auf die Begriffe glukogen und ketogen ein!

Die Kohlenstoffgerüste der 20 proteinogenen Aminosäuren werden zu **7 verschiedenen Endprodukten** abgebaut (s. auch Kommentar):

- Die meisten Aminosäuren werden zu **Pyruvat** oder Zwischenprodukten des Zitratzyklus (**Oxalacetat**, **α-Ketoglutarat**, **Succinyl-CoA**, **Fumarat**) abgebaut. Aminosäuren, die derart abgebaut werden, bezeichnet man als **glukogene** Aminosäuren.
- Einige Aminosäuren werden zu **Acetoacetat** oder **Acetyl-CoA**, also Produkten, die zur Biosynthese von Ketonkörpern und Fettsäuren dienen können, abgebaut. Aminosäuren, die derart abgebaut werden, bezeichnet man als **ketogene** Aminosäuren.
- Einige Aminosäuren können sowohl zu Zwischenprodukten des Zitratzyklus als auch zu Acetyl-CoA und Acetoacetat abgebaut werden. Diese Aminosäuren sind **gemischt gluko- und ketogen**.

41.2 Erläutern Sie den Abbau von Methionin!

- ATP-abhängige Umwandlung von Methionin in **S-Adenosylmethionin** (SAM)
- Durch Abspaltung der Methylgruppe und hydrolytische Abspaltung des Adenosins entsteht aus SAM **Homocystein**
- Homocystein kann zu Methionin remethyliert (s. Kommentar) oder wie folgt weiter abgebaut werden
- Kondensation von Homocystein und Serin zu **Cystathionin** (Enzym: Cystathionin-β-Synthase, Koenzym: Pyridoxalphosphat [PALP, aktives Vitamin B_6])
- Hydrolytische Spaltung von Cystathionin in **Homoserin** und **Cystein** (Enzym: Cystathionase, Koenzym: PALP)
- Nach Desaminierung von Homoserin entsteht α-Ketobutyrat (→ Umwandlung in Propionyl-CoA und Abbau zu Succinyl-CoA)
- Cystein kann als proteinogene Aminosäure zur Proteinsynthese genutzt oder weiter zu Pyruvat abgebaut werden

41.3 Welches Zwischenprodukt entsteht beim ersten Schritt des Methionin-Abbaus? Erläutern Sie die besondere Bedeutung dieses Produkts!

S-Adenosylmethionin (SAM) ist ein wichtiger **Methylgruppendonator** im Intermediärstoffwechsel. Es ist an zahlreichen Biosynthesen beteiligt (s. Tab.).

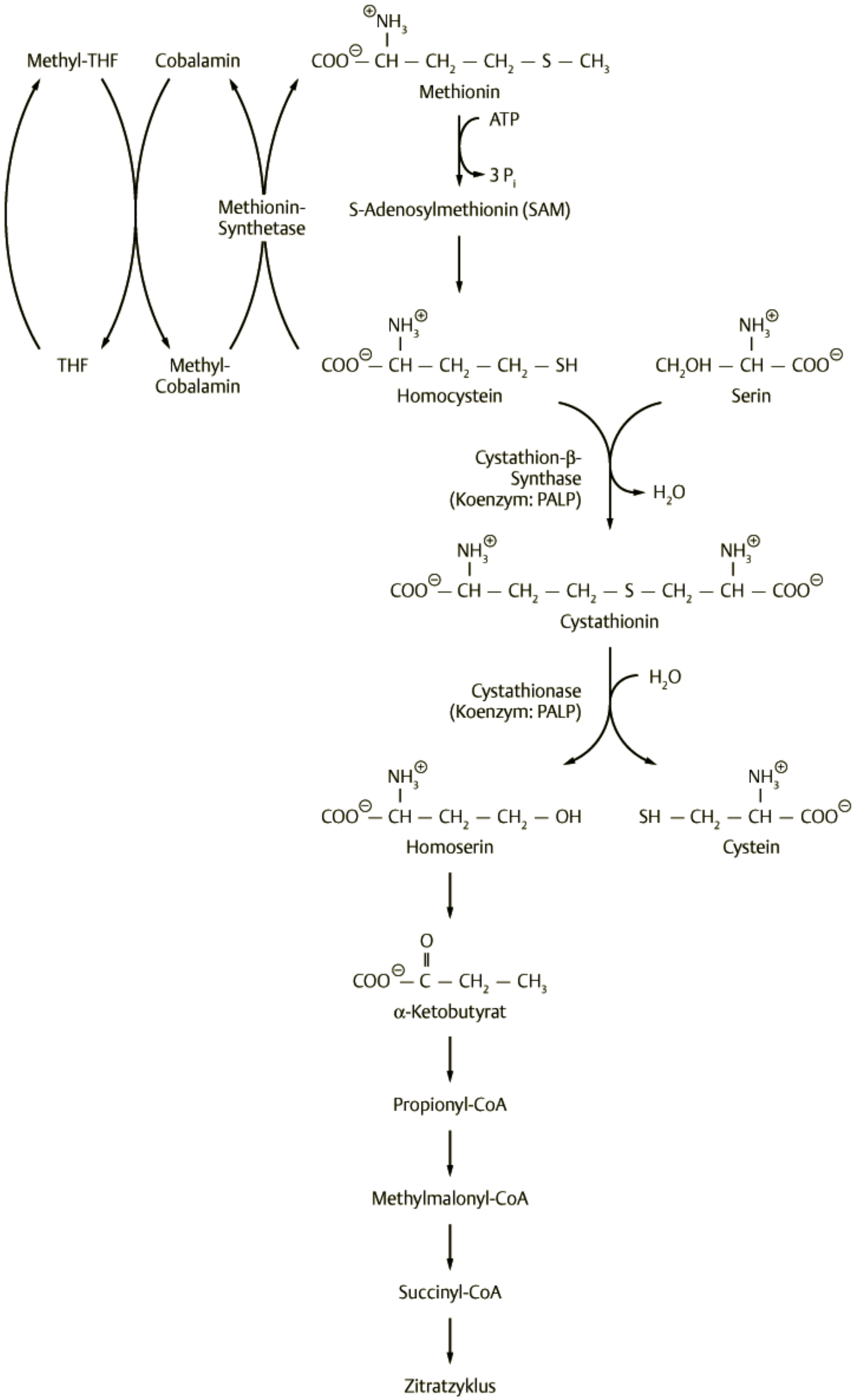
S-Adenosylmethionin (SAM) als Methylgruppendonator im Intermediärstoffwechsel

Ausgangssubstanz	Methylierungsprodukt	Funktion des Methylierungsprodukts
Noradrenalin	Adrenalin	Katecholamin
Ethanolamin	Cholin	Bestandteil von Phospholipiden und des Transmitters Acetylcholin
Guanidinoacetat	Kreatin	Muskelprotein
N-Acetylserotonin	Melatonin	Regulation des zirkadianen Rhythmus
Pharmakon	Methyliertes Pharmakon	„Entgiftung“ von Arzneimitteln
DNA- und RNA-Basen	Methylierte Basen	Schutz vor Abbau

41.4 Welche Aminosäure kann dadurch nicht mehr vom Körper selbst gebildet werden und wird dadurch essenziell?

Die Cystathion-β-Synthetase katalysiert die Kondensation von Homocystein und Serin zu Cystathionin. Cystathionin wird in Homoserin und Cystein gespalten. Im Verlauf des Methionin-Abbaus entsteht also die Aminosäure Cystein. Bei einem Defekt der Cystathionin-β-Synthase kann **Cystein** nicht mehr vom Körper selbst hergestellt werden und wird daher essenziell.

→ Fall 41 Seite 41



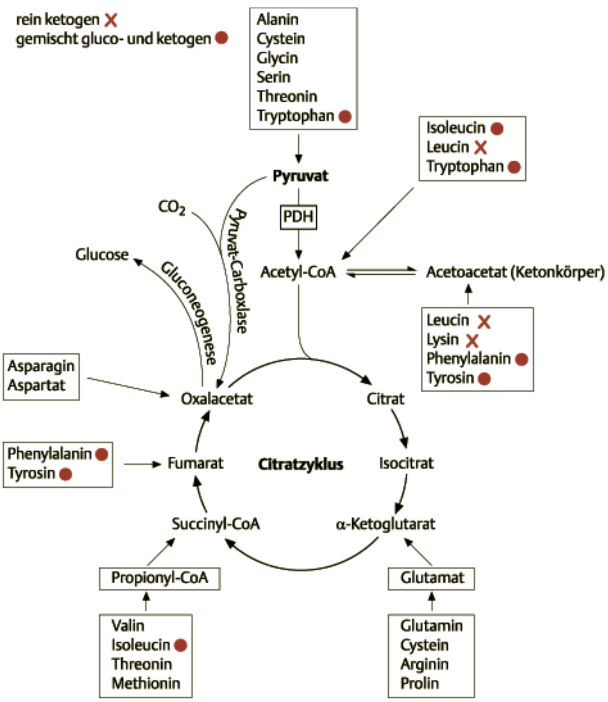
Methioninabbau

➜ Fall 41 Seite 41

Wege des Kohlenstoffgerüsts beim Aminosäureabbau: Die Kohlenstoffgerüste der 20 proteinogenen Aminosäuren werden zu **sieben verschiedenen Endprodukten** abgebaut. Hierbei handelt es sich um Zwischenprodukte des Zitratzyklus (**Oxalacetat**, **α-Ketoglutarat**, **Succinyl-CoA**, **Fumarat**), **Pyruvat** oder Produkte, die der Biosynthese von Ketonsäuren und Fettsäuren dienen (**Acetyl-CoA**, **Acetoacetat**) (s. Antwort zur Frage 41.1). Während der Abbau der Aminogruppen der Aminosäuren zu Harnstoff ein energieverbrauchender Prozess ist, können die Kohlenstoffgerüste der Aminosäuren unter Energiegewinn abgebaut werden. Etwa 10% der gewonnen Energie im menschlichen Körper entstammt dem Aminosäurestoffwechsel. Dies beruht v. a. auf dem Abbau der Aminosäuren zu Zwischenprodukten des Zitratzyklus und damit der Entstehung von CO_2 oder H_2O. Andererseits können die o.g. Zwischenprodukte des Zitratzyklus und auch Pyruvat zum Glukoseaufbau verwendet werden. Daher bezeichnet man diese Aminosäuren auch als **glukogene Aminosäuren**. Einige Aminosäuren werden zu Acetyl-CoA und Acetoacetat abgebaut. Diese beiden Produkte können nicht zum Glukoseaufbau genutzt, wohl aber zu Ketonkörpern und Fettsäuren umgewandelt werden. Daher bezeichnet man diese Aminosäuren als **ketogene Aminosäuren**.

Die meisten Aminosäuren sind glukogen, nur zwei der 20 proteinogenen Aminosäuren (Lysin und Leucin) sind rein ketogen. Vier der 20 Aminosäuren, und zwar Tryptophan, Phenylalanin, Tyrosin und Isoleucin, sind gemischt glukogen und ketogen, d. h. dass ihr Abbau sowohl in Zwischenprodukten des Zitratzyklus oder Pyruvat, als auch in Acetyl-CoA oder Acetoacetat endet.

Abbau und Resynthese von Methionin: Das Zwischenprodukt des Methioninabbaus Homocystein kann nicht nur weiter abgebaut werden (s. Antwort zur Frage 41.2), sondern auch zur Resynthese von Methionin genutzt werden. Diese Reaktion wird durch die Methioninsynthetase katalysiert. Methylgruppenspender und damit Koenzyme dieser Reaktion sind Cobalamin (Vitamin B_{12}) und Methyltetrahydrofolsäure (s. Fall 21).



Übersicht über den Abbau der 20 proteinogenen Aminosäuren

➜ Fall 41 Seite 41

Homozystinurie: Bei der Homozystinurie handelt es sich um einen **autosomal-rezessiv erblichen Enzymdefekt** im Stoffwechsel des Methionins. Am häufigsten ist ein Defekt der **Cystathionin-β-Synthase**. Durch den Stoffwechseldefekt staut sich Homocystein an. Durch Verknüpfung der SH-Gruppen zweier Homocystein-Moleküle entsteht **Homozystin**. Ein anderer Teil des Homocysteins wird zu **Methionin** remethyliert. Dementsprechend sind bei diesen Patienten die Plasmakonzentrationen an Homozystin und Methionin erhöht (s. Fallbeispiel). Klinisch fallen die Patienten im Alter von ca. 3 Jahren auf. Typische Symptome sind **Linsenluxation**, **Hochwuchs** und **Spinnenfingrigkeit** (Arachnodaktylie), verzögerte geistige Entwicklung, Osteoporose, Thrombosen und Embolien.

Die Diagnose wird durch den Nachweis des Enzymdefekts gestellt. Die Behandlung erfolgt symptomatisch, in erster Linie durch eine methioninarme, cysteinreiche Kost. Bei vielen Patienten ist die Gabe des Koenzyms der Cystathionin-β-Synthetase Pyridoxalphosphat (PALP) erfolgreich.

ZUSATZTHEMEN FÜR LERNGRUPPEN

Abbau der Aminosäuren Threonin, Isoleucin und Valin

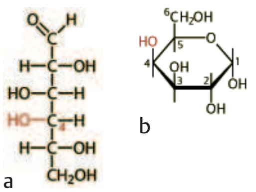
Abbau von Cystein

Beteiligung von Cobalamin (Vitamin B_{12}) beim Abbau von Propionyl-CoA

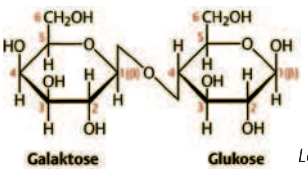
42 Galaktosestoffwechsel

42.1 Was ist Galaktose, und in welcher Form wird Galaktose aufgenommen?

- Galaktose ist ein Monosaccharid.
- Sie wird als Bestandteil des Disaccharids **Laktose** (Milchzucker = Galaktose + Glukose) aufgenommen.



Galaktose (a – offenkettig, b – Haworthformel)



Laktose

42.2 Wofür wird Galaktose benötigt?

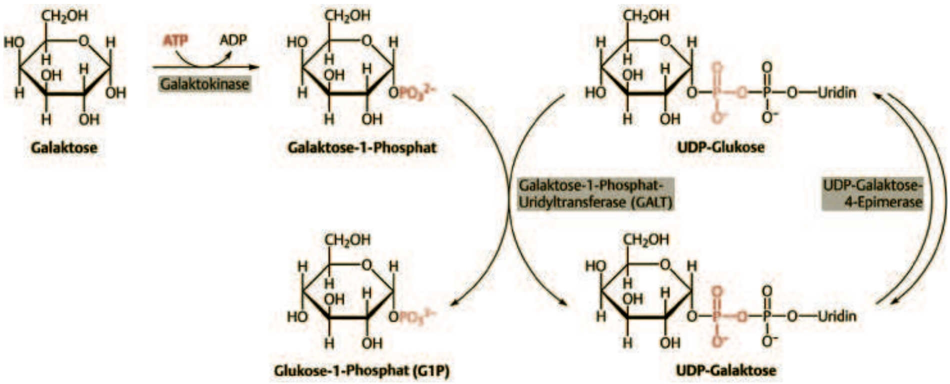
- Galaktose (aus der Laktose der Muttermilch) liefert neben der Glukose **Energie v. a. für den Säugling**.
- Galaktose ist außerdem Bestandteil der
  - **Glykoproteine** in den Plasmamembranen (Glykokalix) und Exportproteinen wie Strukturproteinen (z. B. Kollagen) und Plasmaproteinen (z. B. Gerinnungsfaktoren)
  - **Proteoglykane** der extrazellulären Matrix des Bindegewebes
- In der **laktierenden Mamma** wird Laktose aus Glukose und Galaktose synthetisiert.

42.3 Erläutern Sie uns den Stoffwechsel der Galaktose!

Im **Galaktose-Glukose-Interkonversionsweg** der **Leber** wird Galaktose in **Glukose-1-Phosphat** umgewandelt:

- ATP-abhängige Phosphorylierung von Galaktose durch die Galaktokinase zu **Galaktose-1-Phosphat**
- Übertragen von UMP der UDP-Glukose mittels Galaktose-1-Phosphat-Uridyl-Transferase (GALT) auf Galaktose-1-Phosphat; es entstehen **Glukose-1-Phosphat** (s. Kommentar) und **UDP-Galaktose**
- UDP-Galaktose kann
  - zur **Laktosesynthese** genutzt werden
  - oder mittels UDP-Galaktose-4-Epimerase (Epimerase) zu **UDP-Glukose** epimerisiert werden (diese Reaktion ist reversibel, so dass aus UDP-Glukose wieder UDP-Galaktose entstehen kann); UDP-Glukose kann zur **Glykogensynthese** genutzt werden oder **wieder mit Galaktose-1-Phosphat reagieren** (s. oben)

➜ Fall 42 Seite 42



Galaktose-Glukose-Interkonversionsweg

!!! 42.4 Welche Reaktion ist bei der klassischen Galaktosämie betroffen?

Die Aktivität der **Galaktose-1-Phosphat-Uridyl-Transferase** (**GALT**) ist vermindert, d. h. UMP kann nicht auf **Galaktose-1-Phosphat** übertragen werden, so dass **UDP-Galaktose nicht** entstehen kann (vgl. Antwort zur Frage 42.3).

!!! 42.5 Wie kommt es zu der Hypoglykämie, die sich bei dem Neugeborenen mit Trinkschwäche, Blässe und Zittrigkeit manifestiert?

- Durch die verminderte Aktivität der Galaktose-1-Phosphat-Uridyl-Transferase (GALT) staut sich **Galaktose-1-Phosphat** an, welches folgende Enzyme im Kohlenhydratstoffwechsel kompetitiv hemmt:
  - **Phosphoglukomutase** (Glykogenaufbau/-abbau)
  - **Glukose-6-Phosphatase** (Glykogenaufbau/-abbau und Glukoneogenese)
  - **Glukose-6-Phosphat-Dehydrogenase** (Pentosephosphatweg)
- Da **Glykogenabbau** (Glykogenolyse) und **Glukoneogenese** betroffen sind, kann Glukose nicht ausreichend zur Verfügung gestellt werden, um den Blutglukosespiegel ggf. zu erhöhen, und es kommt zu **Hypoglykämien**. Um den Blutglukosespiegel schnell anzuheben, wird Adrenalin ausgeschüttet. Dadurch kommt es zu den Symptomen Trinkschwäche, Blässe und Zittrigkeit.

Kommentar

Vorkommen und Stoffwechsel von Galaktose: Galaktose ist Bestandteil des Disaccharids **Laktose** (s. Antwort zur Frage 42.1), welches in Mutter-, aber auch Kuhmilch und vielen anderen Lebensmitteln vorkommt und als Zusatzstoff in Arzneimitteln dient.

Der menschliche Körper verwendet Galaktose als **Energiequelle**, zu **Biosynthesen von Proteoglykanen und Glykoproteinen** sowie in der Stillperiode zur **Bildung von Laktose** in den Mammae (s. Antwort zur Frage 42.2).

Die aufgenommene Galaktose wird im **Galaktose-Glukose-Interkonversionsweg** zu **Glukose-1-Phosphat** umgewandelt (s. Antwort zur Frage 42.3). Glukose-1-Phosphat wird in **Glykogen** eingebaut oder kann nach Umwandlung durch Phosphoglukomutase in Glukose-6-Phosphat und deren Umwandlung durch die Glukose-6-Phosphatase zu Glukose umgesetzt werden.

Glukose-1-Phosphat wird in der **Galaktose-1-Phosphat-Uridyl-Transferase-Reaktion** (GALT-Reaktion) aus UDP-Glukose gewonnen. UDP der Glukose wird dabei nicht verbraucht, sondern nur auf Galaktose-1-Phoshat übertragen, so dass UDP-Galaktose entsteht. Aus UDP-Galaktose kann durch die **UDP-Galaktose-4-Epimerase** wieder UDP-Glukose hervorgehen. Diese Reaktion ist reversibel, d. h. aus UDP-Glukose kann auch wieder UDP-Galaktose entstehen. Dies ist bei erhöhtem Bedarf an Galaktose sinnvoll, z. B. bei verstärktem Bedarf für Biosynthesen oder in der Stillperiode zur Synthese der Laktose der Muttermilch.

→ Fall 42 Seite 42

Klassische Galaktosämie: Bei der selten auftretenden **klassischen Galaktosämie** verursacht eine genetische Mutation einen Aktivitätsverlust der **Galaktose-1-Phosphat-Uridyl-Transferase** (**GALT**), so dass ihr Substrat **Galaktose-1-Phosphat** nicht in Glukose-1-Phosphat umgewandelt werden kann und sich Galaktose-1-Phosphat anstaut. Galaktose-1-Phosphat in hohen Konzentrationen hemmt Enzyme des Kohlenhydratstoffwechsels, so dass **Hypoglykämien** mit Symptomen wie Trinkschwäche, Blässe und Zittern entstehen (s. Antwort zur Frage 42.5). Außerdem verursacht Galaktose-1-Phosphat in hohen Konzentrationen Funktionsstörungen verschiedener Organe, z. B.

- Symptome der **Leberfunktionsstörung** können sein: Vergrößerung von Leber und Milz (**Hepatosplenomegalie**), **verstärkter Neugeborenenikterus** (s. Fallbeispiel) und **Stoffwechselentgleisung**. Bei dauerhaft hohem Galaktose-1-Phosphat-Spiegel entsteht eine **Leberzirrhose**.
- Es kann zur Trübung der Augenlinse (**Katarakt**, grauer Star) kommen.
- Die **geistige Entwicklung** ist verzögert. Dies äußert sich z. B. in einer Störung der Sprachentwicklung.
- Bei betroffenen Mädchen wandeln sich die **Ovarien** fibrotisch um. Dadurch fehlt die hormonelle Aktivität der Geschlechtsdrüsen (sog. **Hypogonadismus**).

Die klassische Galaktosämie wird im Rahmen des sog. **Neugeborenen-Screenings** am 3. Lebenstag erfasst. Dazu werden einige Tropfen Blut aus der Ferse entnommen und auf verschiedene Stoffwechselstörungen untersucht. Um Hypoglykämien und Organfunktionsstörungen zu vermeiden, ist **lebenslang** eine **galaktosefreie Ernährung** erforderlich. Da der menschliche Körper durch die reversible Epimerase-Reaktion genügend Galaktose für die Biosynthesen der Proteoglykane und Glykoproteine generieren kann, kommt es auch bei galaktosefreier Ernährung zu keinem Mangel an Galaktose im Stoffwechsel. Diese körpereigene Galaktose-Produktion ist zwar einerseits wichtig, anderseits aber wahrscheinlich die Ursache für die verzögerte geistige Entwicklung und den weiblichen Hypogonadismus trotz galaktosefreier Ernährung bei Patienten mit klassischer Galaktosämie.

ZUSATZTHEMEN FÜR LERNGRUPPEN

Epimere in der Stereochemie

Laktoseintoleranz bei Laktasemangel

Glykogenstoffwechsel

Proteoglykane (Funktion, Biosynthese)

Glykoproteine (Funktion, Biosynthese)

43 Kollagen

43.1 Von welchen Bindegewebezellen wird die extrazelluläre Matrix synthetisiert?

- Fibroblasten und Fibrozyten
- Chondroblasten
- Osteoblasten
- Kleinerer Anteil: Endothelzellen, glatte Muskelzellen, Epithelzellen

43.2 Erläutern Sie den Grundaufbau von Kollagen!

- 3 linksgängige Helices (Polypeptidketten) bilden eine rechtsgängige Tripelhelix.
- Monotone Triplets innerhalb der Polypeptidketten: Glycin–X–Y
  - X: häufig Prolin oder Hydroxyprolin
  - Y: häufig Prolin oder Hydroxyprolin, manchmal Hydroxylysin

43.3 Beschreiben Sie die Kollagenbiosynthese!

Intrazellulär (in Fibrozyten):

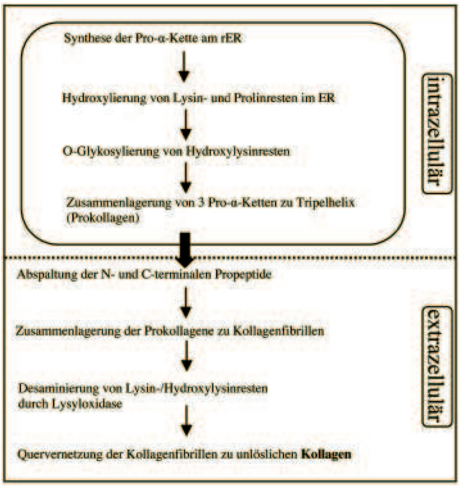
- Synthese von **Pro-α-Ketten** aus repetitiven Gly-X-Y-Einheiten (s. Antwort zur Frage 43.2) am rauen endoplasmatischen Retikulum (rER); am C- und N-terminalen Ende besitzen die Pro-α-Ketten **Propeptide** (sog. Registerpeptide), die für die Bildung der Tripelhelix wichtig sind (s. unten).
- Einschleusung der Pro-α-Ketten in das Lumen vom rER

→ Fall 43 Seite 43

- Im Lumen des rER werden die Pro-α-Ketten modifiziert, z. B. vitamin-C-abhängige Hydroxylierung von Prolin- und Lysinresten, Bildung von Disulfidbrücken, O-Glykosylierung von Hydroxylysinresten.
- Zusammenlagerung von 3 Pro-α-Ketten → Bildung einer Tripelhelix, es entsteht **Prokollagen**.
- Ausschleusung von Prokollagen aus der Zelle

Extrazellulär:

- Abspaltung der Propeptide durch Amino- und Carboxypropeptidasen
- Zusammenlagerung mehrerer Prokollagenmoleküle → Bildung von **Kollagenfibrillen**
- Desaminierung von Lysin- und Hydroxylysinresten der Kollagenmoleküle durch eine kupferhaltige **Lysyloxidase**; es entstehen Reste mit reaktiven Aldehydgruppen.
- Die Aldehyde reagieren untereinander oder mit anderen Lysin-/Hydroxylysinresten → dadurch kommt es zur Quervernetzung der Kollagenfibrillen untereinander → es entsteht unlösliches **Kollagen**.



Kollagenbiosynthese

43.4 Welche unterschiedlichen Kollagentypen kennen Sie? Wo kommen diese bevorzugt vor?

Auswahl einiger Kollagene und deren Vorkommen

Typ	Merkmal	Vorkommen
I	Fibrillen	Knochen, Haut, Sehnen, Bänder, Hornhaut (Auge), Dentin
II	Fibrillen	Knorpel, Glaskörper (Auge)
III	Fibrillen	Haut, Blutgefäße
IV	Netzwerkbildend	Basalmembran
V	Fibrillen	Haut, Hornhaut
VII	Netzwerkbildend (Verankerung)	Haut
IX, XII, XIV, XVI, XIX	Fibrillenassoziiert	Assoziiert mit Kollagen Typ I, II oder III

43.5 Bei welchen Biosynthesen wird Glycin außerdem benötigt?

- **Häm-Biosynthese:** im ersten Schritt entsteht aus Glycin und Succinyl-CoA -Aminolaevulinsäure (s. Fall 23)
- **Serinsynthese:** Glycin kann durch die Serin-Hydroxymethyltransferase tetrahydrofolsäureabhängig in Serin umgewandelt werden (und umgekehrt)
- **Kreatin-Biosynthese:** Übertragung der Guanidinogruppe von Arginin auf Glycin liefert die Kreatinvorstufe Guanidinoacetat
- **Purinsynthese:** Glycin ist Baustein des Purinrings (s. Fall 37)
- **Glutathionsynthese:** Glycin, Glutamat und Cystein sind Bestandteil von Glutathion
- **Glycocholat-Synthese:** Kopplung von Glycin an aktivierte Gallensäuren (Cholyl-CoA) ergibt das Gallensalz Glycocholat

Kommentar

Bindegewebe: Das Bindegewebe besteht zu einem großen Teil aus extrazellulärer Matrix, welches v. a. von verschiedenen Bindegewebezellen synthetisiert und sezerniert (s. Antwort zu Frage 43.1). Drei Klassen von Makromolekülen dominieren die extrazelluläre Matrix:

- **Polysaccharide vom Glykosaminoglykan-Typ.** Diese sind meist mit Proteinen zu **Proteoglykanen** vergesellschaftet. Proteoglykane bilden eine **gelähnliche** Grundsubstanz der extrazellulären Matrix (s. Fall 52).
- **Faserförmige Proteine** wie Kollagen und Elastin.
- **Nichtkollagene Glykoproteine** wie Fibronektine, Laminine und Integrine.

Kollagen: Kollagene sind die quantitativ bedeutendste Gruppe der Matrixproteine. Beim Erwachsenen macht das Kollagen durchschnittlich etwa 3,5 kg des Körpergewichts aus. Zur Grundstruktur s. Antwort zur Frage 43.2. Wie für alle Proteine unseres Körpers gilt auch für das Kollagen, dass die genetische Information für die Peptidsequenz des Kollagens auf der DNA unserer Zellen kodiert ist. Es wird dementsprechend wie jedes „normale“ Protein **intrazellulär** gebildet. Die Besonderheit besteht darin, dass das intrazellulär synthetisierte Prokollagen aus der Zelle ausgeschleust und **extrazellulär** weiter modifiziert wird (s. Antwort zur Frage 43.3).

Die **Kollagentypen I–III** bilden **quergestreifte Fibrillen**. Sie sind für die Strukturgebung und Festigkeit von **Knochen**, **Knorpel** und **Haut** unerlässlich. Eine zweite große Klasse der Kollagene bilden die **nichtfibrillären Kollagene**. Bekanntestes nichtfibrilläres Kollagen ist das Kollagen **Typ IV**, das charakteristische Kollagen der **Basalmembran**. Zu den **nichtfibrillären Kollagenen** zählt man auch die **fibrillenassoziierten Kollagene (IX, XII, XIV, XVI und XIX)**. Sie sind an der **Regulation der Fibrillendicke der Kollagene I–III** beteiligt (s. auch Antwort zur Frage 43.4).

Ehlers-Danlos-Syndrom (EDS): Das Ehlers-Danlos-Syndrom kommt mit einer Häufigkeit von 1 auf 5000 Geburten vor und umfasst verschiedene **Störungen der Kollagenbiosynthese** (z. B. Gendefekte verschiedener Kollagentypen, Defekt der Lysyloxidase). Dadurch wird minderwertiges Kollagen gebildet. Kennzeichnendes Merkmal der verschiedenen EDS-Typen ist eine **Überdehnbarkeit von Haut und Gelenken** (s. Fallbeispiel). Bei einigen EDS-Typen weisen die Blutgefäße Ausweitungen auf (Aneurysmen), die reißen (rupturieren) können. Solche Aneurysma-Rupturen können tödlich verlaufen. Die Diagnose bei EDS wird in der Regel klinisch gestellt, da viele genetische Ursachen nicht bekannt oder schwierig zu bestimmen sind. Das Ehlers-Danlos-Syndrom ist nicht heilbar.

ZUSATZTHEMEN FÜR LERNGRUPPEN

Struktur und Funktion von Vitamin C (Ascorbinsäure)

Aufbau und Funktion von Elastin

44 Renin-Angiotensin-Aldosteron-System (RAAS), Atriales natriuretisches Peptid (ANP)

44.1 Beschreiben Sie Aufbau und Funktion des Renin-Angiotensin-Aldsteron-Systems (RAAS)!

- **Aufbau des RAAS:**
  - Renin (eine Protease, kein Hormon) spaltet Angiotensinogen in Angiotensin I.
  - Angiotensin I wird durch das Angiotensin-Converting-Enzyme (ACE) in Angiotensin II umgewandelt.
- **Wirkungen von Angiotensin II:** Zunahme des Plasmavolumens und Blutdruckanstieg durch
  - direkte Vasokonstriktion
  - Erhöhung der Na^+-Rückresorption in der Niere
  - Förderung der Aldosteron-Freisetzung → Erhöhung der Na^+-Rückresorption sowie der K^+- und H^+-Sekretion in der Niere
  - Förderung der ADH-Freisetzung

44.2 An welcher Stelle greift ein ACE-Hemmer in das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System ein?

Hemmung der Umwandlung von Angiotensin I in Angiotensin II durch kompetitive Hemmung des Angiotensin-Converting-Enzymes (ACE)

44.3 Beschreiben Sie dessen Sekretionsreiz und Wirkungen!

- Gegenspieler des RAAS: **atriales natriuretisches Peptid** (ANP; Syn. atrialer natriuretischer Faktor = ANF), ein aus 28 Aminosäuren bestehendes Peptidhormon
- **Bildungsort:** myoendokrine Zellen v. a. des rechten Vorhofs
- **Sekretionsreiz:** bei Anstieg des Vorhofdrucks und einer damit verbundenen Dehnung der Herzmuskelzellen

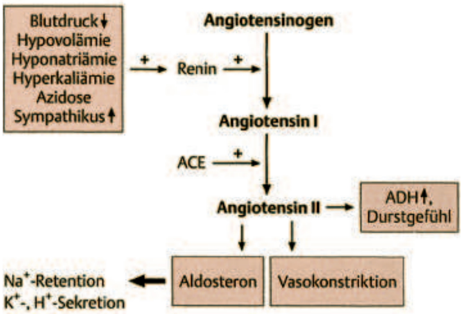
→ Fall 44 Seite 44

- **Wirkungen:** Abnahme des Plasmavolumens und Blutdruckabfall durch
  - direkte Vasodilatation
  - Förderung der Na^+-Ausscheidung durch Erhöhung der glomerulären Filtration und Nierenmarkdurchblutung bei gleichzeitiger Hemmung der Na^+-Resorption im Sammelrohr
  - Hemmung der Aldosteron-Freisetzung
  - Hemmung der ADH-Freisetzung

Kommentar

Renin-Angiotensin-Aldosteron-System (RAAS): Die Aufgabe des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems besteht in erster Linie in der **Kontrolle des Gefäßtonus.** Daher sind die Sekretionsreize für die Aktivierung des RAAS: β_1-adrenerge Stimulation (**Sympathikusaktivierung**), **Blutdruckabfall** und **Hyponatriämie**. Diese Reize führen zu einer Aktivierung der Protease **Renin**, deren einziges Substrat das Peptid **Angiotensinogen** ist. Renin wird im juxtaglomerulären Apparat der Nieren gebildet. Es spaltet von Angiotensinogen das aus 10 Aminosäuren (Dekapeptid) bestehende **Angiotensin I** ab. Durch das **Angiotensin-Converting-Enzyme (ACE)** wird das Dekapeptid Angiotensin I schließlich in das Oktapeptid **Angiotensin II** umgewandelt.

Angiotensin II bedingt die Wirkungen des RAAS (s. Antwort zur Frage 44.1). Es kann an zwei verschiedene Rezeptoren binden: AT_1- und AT_2-Rezeptor. Angiotensin II entfaltet seine Wirkungen vor allem über den **AT_1-Rezeptor.** Dieser ist an ein G_q-Protein gekoppelt; bei Aktivierung führt dies zu einem intrazellulären Anstieg von IP_3 und DAG. Über den AT_2-Rezeptor ist wenig bekannt.



Renin-Angiotensin-Aldosteron-System

Atriales natriuretisches Peptid: Das im rechten Herzvorhof (atrial) gebildete atriale natriuretische Peptid (ANP, Syn. atrialer natriuretischer Faktor, ANF) ist ein **Antagonist des RAAS und des ADH** (Antidiuretisches Hormon, Syn. Vasopressin). Es führt zu einer **Verminderung des Blutvolumens** und zu einer **Blutdrucksenkung** (s. Antwort zur Frage 44.3). ANP bindet an den Rezeptor der Zielzelle, welcher eine Besonderheit aufweist: Er besitzt auf der zytosolischen Seite eine **Guanylatzyklasedomäne.** Nach der Hormonbindung wird diese aktiviert und **wandelt GTP in zyklisches GMP (cGMP)** um. Über den Second Messenger cGMP entfaltet das Hormon seine Wirkungen:

- Es aktiviert Proteinkinasen, die Enzyme phosphorylieren und damit deren Aktivierungszustand beeinflussen.
- Es bindet an kationenspezifische Ionenkanäle der renalen Sammelrohre und öffnet sie. Dadurch wird vermehrt Natrium und Wasser ausgeschieden.

Arterielle Hypertonie (Bluthochdruck): Die arterielle Hypertonie gehört zu den häufigsten Wohlstandserkrankungen. Sie liegt dann vor, wenn **wiederholte** Blutdruckmessungen Werte **über 140/90 mmHg** ergeben. In etwa 90% der Fälle handelt es sich um eine arterielle Hypertonie unbekannter Ursache, die dann als **essenzielle oder primäre arterielle Hypertonie** bezeichnet wird. Sie wird vererbt und manifestiert sich durch Risikofaktoren wie Übergewicht, zu hohen Kochsalz- und Alkoholkonsum, Bewegungsmangel und Stress. Pathophysiologisch bewirken diese Faktoren eine **Zunahme des intravasalen Blutvolumens**, das über verschiedene Gegenregulationen zu einer **Vasokonstriktion** der Widerstandsgefäße und folglich Erhöhung des Blutdrucks führt. Einer **sekundären** (und ursächlich behandelbaren) **arteriellen Hypertonie** (5–10% der Fälle) liegt z. B. eine Nierenarterienstenose oder ein endokriner Tumor (z. B. Phäochromozytom, ein katecholaminproduzierender Tumor) zugrunde. Die meisten Patienten sind beschwerdefrei oder haben **uncharakteristische Beschwerden** wie Kopfschmerzen, Schwindel, Sehstörungen,

➜ Fall 44 Seite 44

Nasenbluten. Ein erhöhter Blutdruck schädigt langfristig die Gefäße und ist damit eine der wichtigsten **Ursachen der Arteriosklerose**, deren Folge Schlaganfall, koronare Herzkrankheit (KHK), Herz- und Niereninsuffizienz sein können. Die Therapie sollte so früh wie möglich begonnen werden, um diese Komplikationen zu vermeiden. Anzustreben sind Blutdruckwerte $<$ 130/85 mmHg. Als nichtmedikamentöse Therapiemaßnahmen stehen Gewichtsnormalisierung, Vermeiden von Alkoholabusus und Kochsalzrestriktion im Vordergrund. Die medikamentöse Therapie erfolgt nach einem Stufenschema: Zunächst wird ein Medikament eingesetzt (Monotherapie). Wirkt dieses nicht ausreichend, so können ein zweites und ggf. ein drittes Medikament hinzugenommen werden. Zu den Mitteln der ersten Wahl der Monotherapie zählen β-Blocker (s. Fall 13), ACE-Hemmer (s. u.), AT_1-Antagonisten (s. u.) und Diuretika.

ACE-Hemmer und AT_1-Rezeptorantagonisten: ACE-Hemmer (z. B. Enalapril, Captopril) weisen Ähnlichkeiten mit Angiotensin I auf. Sie binden **reversibel** als falsche Substrate an das aktive Zentrum des Angiotensin-Converting-Enzymes. Dadurch wird vermindert Angiotensin II gebildet, es resultiert eine Senkung des Blutdrucks. Die blutdrucksenkende Wirkung ist dabei umso stärker, je stärker das RAAS aktiviert ist.

Alternativ können z. B. AT_1-Rezeptorantagonisten (z. B. Lorsartan) eingesetzt werden; sie blockieren direkt den AT_1-Rezeptor und verhindern so die Wirkung von Angiotensin II.

ZUSATZTHEMEN FÜR LERNGRUPPEN

Synthese der Steroidhormone

Herkunft, Struktur und Funktion von ADH (Antidiuretisches Hormon, Syn. Vasopressin)

cGMP als Second Messenger beim Sehvorgang

45 Spurenelemente, Kupfer, Zink

45.1 Welche Funktion hat Kupfer im menschlichen Körper?

Bestandteil zahlreicher Enzyme, z. B.

- Cytochrom-c-Oxidase (Atmungskette)
- Superoxid-Dismutase (Schutz vor reaktiven Sauerstoffspezies)
- Dopamin-β-Hydroxylase (Katecholaminsynthese)
- Monoaminoxidase (MAO, Abbau von Aminen)
- Tyrosinase (Melaninbiosynthese)
- Lysyloxidase (Kollagen- und Elastinsynthese)
- Caerouloplasmin (s. Antwort zur Frage 45.3)

45.2 Wie werden die Zellen normalerweise überschüssiges Kupfer los?

Kupfer wird über membranständige Kupfer-ATPasen (Cu-ATPasen) aus den Zellen gepumpt.

45.3 Was ist Caeruloplasmin?

- Caeruloplasmin (Cp, Ferrooxidase I) ist ein 1064 Aminosäuren (160 kDa) großes kupferhaltiges Enzym.
- $>$95 % des Serum-Kupfers liegen an Caeruloplasmin gebunden vor.
- Funktion: Oxidation von 2-wertigem Eisen sowie aromatischer Amine (Adrenalin, Noradrenalin, Serotonin, Melatonin)

45.4 Welche Aufgaben hat Zink im Körper des Menschen?

- Kofaktor von mehr als 300 Enzymen, z. B.
  - Carboanhydrase
  - Alkalische Phosphatase
  - Pankreas-Carboxypeptidase
  - Dehydrogenasen (Laktatdehydrogenase, Alkoholdehydrogenase, Glutamatdehydrogenase, Malatdehydrogenase)
  - Matrix-Metalloproteinasen
- Bestandteil des Steroid- und Schilddrüsenhormonrezeptors („Zinkfinger", s. Kommentar)
- Insulinspeicherung: Insulin wird als zinkhaltiges Hexamer in den β-Granula des Pankreas gespeichert
- Stabilisator biologischer Membranen

→ Fall 45 Seite 45

Kommentar

Spurenelemente: Spurenelemente sind Mikroelemente, die der Mensch in geringen Mengen (Spuren) mit der Nahrung zu sich nehmen muss. Zu den essenziellen Spurenelementen zählen u. a. Eisen (Fe), Zink (Zn), Mangan (Mn), Kupfer (Cu), Kobalt (Co), Selen (Se), Molybdän (Mo), Zinn (Sn) und Jod (I). Ein nichtessenzielles Spurenelement ist Fluor (F). Mit Ausnahme von Jod und Fluor sind alle genannten Spurenelemente Metalle. Spurenelemente sind meist Kofaktoren von Proteinen, v. a. von Enzymen (s. Tab.).

Wichtigste Spurenelemente

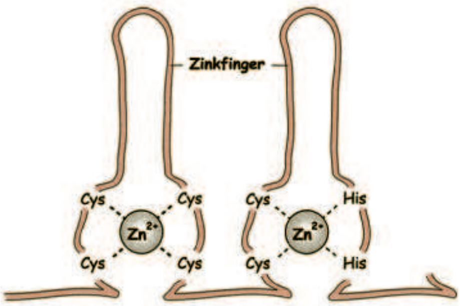
Spurenelement	Gesamtgehalt im Körper einer 65 kg schweren Person (g)	Tagesbedarf (mg)	Hauptnahrungsquelle	Vorkommen, Funktion
Eisen	4–5	10	Fleisch, Eier, Gemüse	Hämoglobin (Sauerstofftransport) Cytochrome (Elektronentransport) Enzyme (Redoxreaktionen)
Zink	2–3	15	Fleisch, Getreide	Enzyme (s. Antwort zur Frage 45.4) Bestandteil des Steroid- und Schilddrüsenhormonrezeptors („Zinkfinger“) Insulinspeicherung Stabilisator biologischer Membranen
Mangan	0,02	2–5	In vielen Nahrungsmitteln	Pyruvat-Carboxylase PEP-Carboxykinase Arginase Mangan-Superoxid-Dismutase Proteoglykansynthese
Kupfer	0,04–0,08	2	Fleisch, Gemüse	Enzyme (s. Antwort zur Frage 45.1)
Kobalt	$< 0{,}01$	3	Fleisch	Vitamin B_{12}
Selen	0,03	$< 0{,}2$	Gemüse, Fleisch	Als Selenocystein in Selenoproteinen Glutathionperoxidase Thyroxin-5’-Dejodase
Molybdän	0,02	$< 0{,}5$	Getreide, Nüsse	Xanthinoxidase Aldehyd-Oxidase
Jod	0,03	0,15	Jodiertes Speisesalz, Meeresfisch, Trinkwasser	Schilddrüsenhormone

Kupfer (Cu): Pro Tag nimmt ein Erwachsener etwa 40 bis 80 mg Kupfer zu sich. Der Großteil des Kupfers wird in Magen und Duodenum resorbiert und durch die **Transportproteine Albumin und Transcuprein zur Leber** transportiert. Die Leber spielt eine zentrale Rolle im Kupferstoffwechsels: Sie nimmt Kupfer durch eine **Cu-ATPase** in die Zellen auf und baut es in lebereigene Kupferenzyme oder in Caeruloplasmin (Ferrooxidase I) ein (s. Antwort zur Frage 45.1). Caeruloplasmin wird ins Plasma abgegeben und transportiert Kupfer zu den extrahepatischen Geweben. Die meisten kupferhaltigen Enzyme sind Oxidasen. Oxidasen übertragen Elektronen auf ein Sauerstoffmolekül.

Zink (Zn): Mit der Nahrung zugeführtes Zink wird in Jejunum und Ileum resorbiert. Zink wird im Blut v. a. an **Albumin** gebunden transportiert. Etwa drei Viertel des Zinks im Blut befindet sich in den **Erythrozyten** (**Carboanhydrase**). Eine wichtige Funktion hat Zink auch als Element DNA-bindender Proteine. Diese Proteine bilden durch Komplexierung von Zink mit Cystein- und Histidin-Resten fingerartige Strukturen aus (sog. **Zinkfinger**). Bekanntestes

➜ Fall 45 Seite 45

Beispiel sind die Zinkfinger der Steroidhormon- und Schilddrüsenhormonrezeptoren. Zu den weiteren Aufgaben von Zink s. Antwort zur Frage 45.4.



Durch Komplexbildung von Zink (Zn^{2+}) mit Cystein-Resten (Cys) und Histidin-Resten (His) DNA-bindender Proteinen entstehen sog. Zinkfinger

Morbus Wilson: Der Morbus Wilson (Syn. hepatolentikuläre Degeneration) ist eine seltene Erkrankung, die **autosomal-rezessiv vererbt** wird. Eine Mutation führt bei den Betroffenen zum **Defekt einer Cu-ATPase**. Dadurch kann Kupfer nicht ausreichend über die Galle ausgeschieden werden, mit der Zeit reichert es sich in verschiedenen Organen an. Kupfer ist in höheren Konzentrationen **toxisch** und führt dann zu verschiedenen Symptomen:

- In der Leber bedingt die Kupferanreicherung zunächst eine asymptomatische **Leberverfettung**, später kann es zu einer akuten und auch schwer verlaufenden **Hepatitis** kommen. Endstadium ist die **Leberzirrhose**.
- Im ZNS lagert sich Kupfer in die Basalganglien (hepato**lentikulär** von Linsenkern), evtl. auch im Zerebellum und Thalamus ein. Es können **neurologische Symptome** wie Zittern (Tremor), Steigerung des Muskeltonus (Spastik) und Steifigkeit von Muskeln (Rigor) auftreten. Auch **psychiatrische Störungen** wie Schizophrenie, Depression oder Manie können sich entwickeln.
- Kupfereinlagerungen in die Kornea bedingen eine goldbraun-grüne Verfärbung des Kornealrandes (sog. **Kayser-Fleischer-Kornealring**). Er ist typisch für diese Erkrankung.

Diagnostiziert wird der Morbus Wilson durch

- erniedrigte Caeruloplasmin-Spiegel im Blut bei erhöhtem Kupferspiegel im 24-Stunden-Sammelurin
- Leberbiopsie (>250µg Kupfer/g Trockengewicht)
- augenärztliche Untersuchung (Kayser-Fleischer-Kornealring).

Die Therapie umfasst eine kupferarme Diät und die Gabe des Kupferchelatbildner D-Penicillamin. Da dieser auch die Wirkungen von Pydidoxin (Vitamin B_6) antagonisieren kann, muss Vitamin B_6 zusätzlich verabreicht werden.

ZUSATZTHEMEN FÜR LERNGRUPPEN

Cytochrom-c-Oxidase der Atmungskette

Wirkungen der Pyridoxine

Carboanhydrase

46 Häm-Abbau

46.1 Erläutern Sie den Häm-Abbau zu den Gallenfarbstoffen!

- Häm wird im **Monozyten-Makrophagen-System von Milz, Leber und Knochenmark** über **Biliverdin** (Hämoxygenase-Reaktion, s. Antwort zur Frage 46.2) zu **indirektem Bilirubin** abgebaut.
- Wasserunlösliches indirektes (unkonjugiertes) Bilirubin wird im Blut an Albumin gebunden zur Leber transportiert.
- Biotransformation **in der Leber**: **Konjugation mit Glukuronsäuren**, d. h. polare Glukuronsäuren werden an das indirekte Bilirubin angelagert; es entsteht wasserlösliches **direktes** (konjugiertes) **Bilirubin** (Bilirubindiglukuronid).
- Direktes Bilirubin wird aktiv in die Gallenkanälchen ausgeschieden und gelangt mit der Galle in den Darm.
- **Im Dickdarm spalten Bakterien die Glukuronsäuren (Glukuronate) ab** und verändern

➜ Fall 46 Seite 46

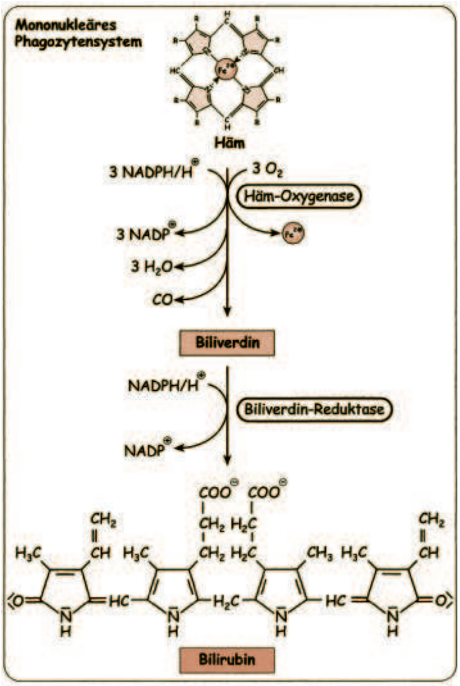
Bilirubin durch Redoxvorgänge über **Urobilinogen** und **Sterkobilinogen** zu den **Gallenfarbstoffen Urobilin** und **Sterkobilin**.

46.2 Schildern Sie Ablauf und Kofaktoren der Hämoxygenase-Reaktion!

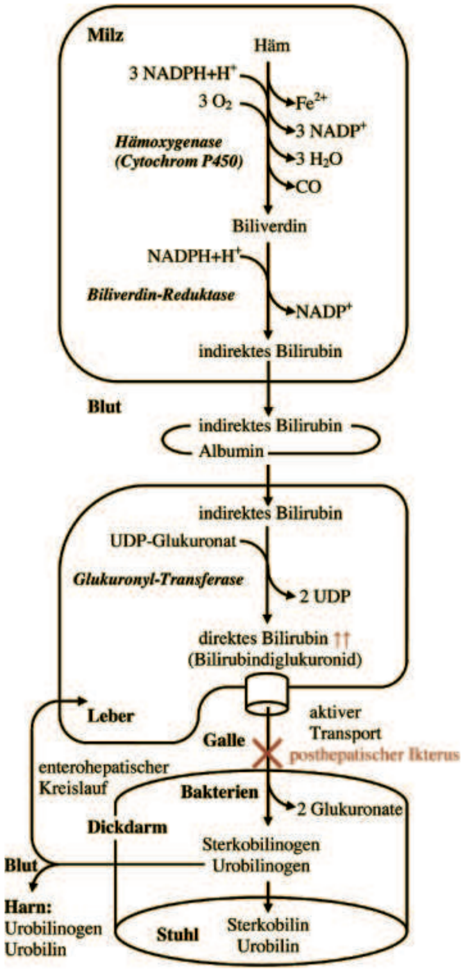
- Die Hämoxygenase ist eine cytochrom-P450-abhängige Monooxygenase.
- NADPH+H$^+$ liefert 2 Elektronen, die auf das hämgebundene Eisen des Cytochrom P450 und den ebenfalls angelieferten Sauerstoff (O_2) übertragen werden.
- Ein Sauerstoffatom (O) verlässt die Reaktion in Form von H_2O, und im katalytischen Zentrum verbleibt das andere Sauerstoffatom in sehr reaktiver Form. Dieses kann sich zwischen eine C-H-Bindung einfügen.
- Die Methinbrücke zwischen zwei Pyrollringen des Häm-Moleküls wird dann so gespalten, dass der Kohlenstoff in Form von CO, die Reaktion verlässt.
- Das zyklische Häm wird dadurch zum linearen Biliverdin geöffnet.
- Biliverdin weist an der Stelle der ehemaligen Methinbrücke, also an beiden Enden jetzt jeweils ein Sauerstoffatom auf.
- Insgesamt werden 3 Moleküle Sauerstoff (O_2) verbraucht. Von jedem O_2 wird jeweils ein Sauerstoffatom (O) auf das Substrat übertragen, während das andere Sauerstoffatom (O) als Wasser (H_2O) die Reaktion verlässt.

46.3 Wie kommt ein Ikterus zustande?

- Steigt die Bilirubin-Konzentration im Blutplasma an, so kommt es zu einer Hyperbilirubinämie.
- Bilirubin tritt in die Gewebe über und führt zur Gelbfärbung von Haut und Skleren.



Hämoxygenase-Reaktion: Umwandlung des zyklischen Häms in lineares Biliverdin und dessen weitere Umwandlung zu Bilirubin



Abbau des Häms zu den Gallenfarbstoffen und Störung des Häm-Abbaus durch gestörte Galleausscheidung (posthepatischer Ikterus mit Anstieg des direkten Bilirubins)

→ Fall 46 Seite 46

46.4 Nennen Sie die 3 Formen des Ikterus! Welche davon liegt bei Ihrer Patientin vor?

- **Prähepatischer Ikterus** durch vermehrten Anfall von Häm und Bilirubin bei gesteigertem Zerfall oder Abbau von Erythrozyten (Hämolyse).
- **Hepatischer Ikterus** bei beeinträchtigter Biotransformation durch Leberschädigung (z. B. Alkoholmissbrauch, Virushepatitis).
- **Posthepatischer Ikterus** durch gestörten Galleabfluss bei Verschluss der Gallenwege (z. B. Gallenstein oder Tumor)
- Bei der Patientin liegt ein posthepatischer Ikterus vor. Ein Gallenstein im Ductus choledochus führt zur Störung des Galleabflusses.

Kommentar

Häm-Abbau: Häm als prosthetische Gruppe der Hämoproteine wie Hämoglobin wird über Biliverdin, Bilirubin, Sterkobilinogen und Urobilinogen zu den Gallenfarbstoffen (Urobilin und Sterkobilin) abgebaut (s. Antwort zur Frage 46.1). Die normale dunkle Stuhlfarbe wird durch diese Gallenfarbstoffe bestimmt. Urobilinogen wird teilweise im Darm rückresorbiert und gelangt durch den enterohepatischen Kreislauf zur Leber zurück. Teilweise scheiden die Nieren dieses Urobilinogen und das Oxidationsprodukt Urobilin aus, wodurch die gelbliche Harnfarbe bestimmt wird.

Ikterus: Steigt das Gesamtbilirubin (Norm 0,2–1,1 mg/dl) auf **2 mg/dl** an, verfärben sich zuerst die Skleren der Augen gelblich. Bei weiterem Bilirubinanstieg färbt sich auch die Haut gelblich. Gelbfärbung von Skleren und Haut (Gelbsucht, Ikterus) ist ein Symptom, welches immer diagnostisch abgeklärt werden muss. Wichtig ist der Zusammenhang mit anderen Symptomen und dem Verlauf eines Krankheitsgeschehens. So ist bei der Patientin im Fallbeispiel ein Gallenstein aus der Gallenblase abgegangen, der wahrscheinlich bei der Passage des Ductus cysticus eine Gallenkolik verursacht hat. Der Gallenstein blieb dann im Ductus choledochus hängen und blockierte so den Galleabfluss aus der Leber. Bilirubin gelangt mit der Galle nicht mehr in den Darm und kann dort nicht durch Bakterien in die Gallenfarbstoffe umgewandelt werden. Da dem Stuhlgang die Gallenfarbstoffe fehlen, ist dieser hell gefärbt. Bilirubin tritt ins Blut über (Hyperbilirubinämie) und gelangt in den Urin, was bei hoher Bilirubin-Konzentration zu einem bierbraunen Harn führt.

Die **drei Ikterusformen** (s. Antwort zur Frage 46.4) lassen sich durch die Erhöhung von indirektem oder direktem Bilirubin differenzieren:

- Bei einem **prähepatischen Ikterus** wird im Rahmen einer Hämolyse so viel Häm frei, dass die Konjugationskapazität (Biotransformation) der Leber überschritten wird. Indirektes Bilirubin staut sich vor der Leber an, daher ist auch die Konzentration des **indirekten Bilirubins im Blut erhöht**.
- Beim **hepatischen Ikterus** ist das Leberparenchym geschädigt und damit auch die Biotransformation gestört. Da die Leberzellen nicht mehr (ausreichend) in der Lage sind, **indirektes Bilirubin** umzuwandeln, ist dieses **im Blut erhöht**. Selten ist beim hepatischen Ikterus der Transport der Galle in die Gallenkanälchen gestört, so dass dann das direkte Bilirubin erhöht ist.
- Bei einem **posthepatischen Ikterus** ist der Häm-Abbau zu den Gallenfarbstoffen hinter der Leber gestört, z. B. bei einem gestörten Galleabfluss über die Gallenwege in den Darm durch einen Gallenstein (s. Fallbeispiel). Die Leber konnte das Bilirubin daher noch konjugieren. Konjugiertes (**direktes**) **Bilirubin** kann aber nicht mehr ausgeschieden werden und **steigt daher im Blut an**.

ZUSATZTHEMEN FÜR LERNGRUPPEN

Bestandteile der Galle

Biotransformation

Enterohepatischer Kreislauf

Neugeborenenikterus

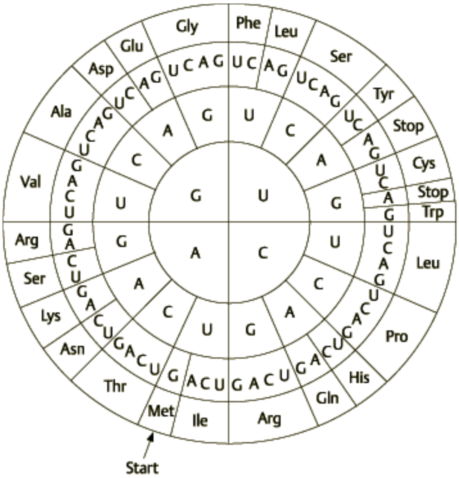
➜ Fall 46 Seite 46

47.1 Was versteht man unter Translation?

Übersetzung der Basensequenz der mRNA in die Aminosäuresequenz eines Proteins (Syn. Proteinbiosynthese)

47.2 Was ist der genetische Code?

- Durch den genetischen Code ist festgelegt, welche Basenabfolge auf der DNA für welche Aminosäure kodiert.
- Jeweils 3 Basen (Codon) kodieren für eine Aminosäure.
- Rein rechnerisch könnten die 4 Basen der DNA bzw. RNA für 64 Aminosäuren kodieren ($4^3 = 64$).
- Die menschlichen Proteine sind nur aus 20 Aminosäuren aufgebaut (manchmal wird Selenocystein als 21. angesehen), für jede Aminosäure gibt es daher ein oder mehrere Codons (**Degenerierung des genetischen Codes**).
- Es gibt ein Start-Codon (AUG) und 3 Stopp-Codons (UAA, UAG, UGA).
- Aus der DNA-Sequenz lässt sich die Aminosäure-Sequenz ableiten, umgekehrt ist dies jedoch nicht möglich, da mehrere Codons für eine Aminosäure kodieren können.



Der genetische Code bezogen auf die mRNA (statt T wird U verwendet)

47.3 Erläutern Sie den Ablauf der Translation!

Die Translation der mRNA findet in 5'-3'-Richtung statt.

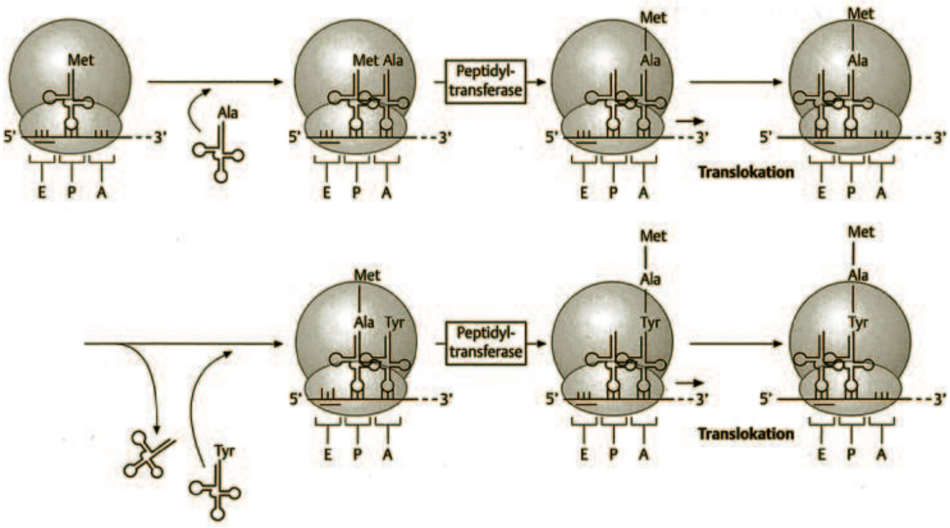
Initiation (Einleitung):

- Bildung des **Initiationskomplexes** mit Hilfe von mehreren **Initiationsfaktoren** (s. Kommentar); der Initiationskomplex besteht aus **mRNA**, **großer und kleiner ribosomaler Untereinheit**, **Starter-tRNA** (bei Eukaryonten Methionyl-tRNA, bei Prokaryonten N-Formyl-Methionyl-tRNA).
- **AUG** ist das **Start-Codon** auf der mRNA für die Translation.
- Starter-tRNA im Initiationskomplex bindet an dieses Start-Codon, welches sich an der **Peptidyl-Stelle** (P-Stelle, s. Kommentar) im Ribosom befindet.
- Die Akzeptor-Stelle (A-Stelle, s. Kommentar) für die nachfolgenden mit Aminosäuren beladenen tRNA (Aminoacyl-tRNA) ist noch frei.
- Verbrauch von energiereichem GTP

Elongation (Verlängerung): (an diesem Prozess sind GTP-bindende Elongationsfaktoren beteiligt; kurz **eEF** für **e**ukaryontische **E**longations**f**aktoren)

- Bindung einer zweiten mit einer Aminosäure beladenen tRNA an das Codon der **A-Stelle** (mit Hilfe von **eEF1**)
- Übertragung der **Aminosäure in der P-Stelle auf die Aminosäure der A-Stelle** (katalysiert wird dies durch die GTP- und ATP-unabhängige **Peptidyltransferase** der großen ribosomalen Untereinheit)
- Das Ribosom rutscht 3 Basen in Richtung 3'-Ende weiter (**Translokation**), d. h. die t-RNA der A-Stelle, an der nun 2 Aminosäuren gebunden sind, rutscht an die P-Stelle, dadurch wird die A-Stelle wieder frei (der Wechsel der tRNA von der A- in die P-Stelle wird durch **eEF2** unterstützt).
- Freie tRNA verlässt über Exit-Stelle (E-Stelle) das Ribosom.
- Bindung der nächsten Aminoacyl-tRNA an A-Stelle, Übertragung der beiden Aminosäuren in der P-Stelle auf die Aminosäure in der A-Stelle usw.
- Wiederholung des Zyklus bis Stopp-Codon erreicht ist

➜ Fall 47 Seite 47



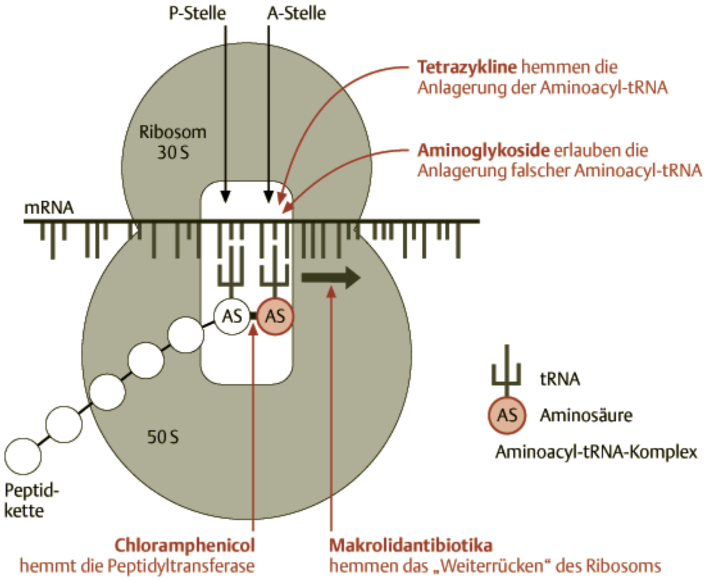
Translation

Termination (Beendigung):

- Das Erreichen des Stopp-Codons (UAA, UAG, UGA) auf der mRNA leitet die Termination ein.
- Statt einer tRNA binden Releasing Faktoren (RF) an die mRNA und ermöglichen dadurch die Freisetzung des neu synthetisierten Peptids oder Proteins.

!!! 47.4 Wie wirken folgende Hemmstoffe der Translation: Makrolidantibiotika, Aminoglykoside, Tetrazykline und Chloramphenicol?

- **Makrolidantibiotika** (z. B. Roxithromycin, Erythromycin) binden an die ribosomale 50S-Untereinheit der Prokaryonten und hemmen dadurch das „Weiterrücken des Ribosoms" (Translokation).
- **Aminoglykoside** (z. B. Streptomycin) binden an die ribosomale 30S-Untereinheit von Prokaryonten und erlauben die Anlagerung fal-



Hemmung der bakteriellen Proteinbiosynthese durch verschiedene Antibiotika

➜ Fall 47 Seite 47

scher Amino-Acyl-tRNA. Dadurch entsteht eine falsche Aminosäuresequenz bei der Proteinbildung, d. h. es werden falsche bzw. funktionsuntüchtige Proteine gebildet.

- **Tetrazykline** binden an die ribosomale 30S-Untereinheit von Prokaryonten und hemmen dadurch die Anlagerung der Aminoacyl-tRNA.
- **Chloramphenicol** hemmt die ribosomale Peptidyltransferase von Prokaryonten und damit die Translation.

Kommentar

Translation: Während der Transkription wird der Bauplan für ein Protein in Form einer messenger RNA (mRNA) „transportfähig" gemacht (s. Fall 17). Die Übersetzung einer mRNA in ein Protein bezeichnet man als Translation oder Proteinbiosynthese. Die Translation besteht aus den drei Phasen Initiation, Elongation und Termination (s. Antwort zur Frage 47.3).
Die Basenfolge der mRNA dient während der Translation als Vorlage für die Synthese eines Proteins. Jeweils drei Basen der mRNA werden bei der Proteinbiosynthese einer Aminosäure zugeordnet. Dieses **Basentriplett auf der mRNA** wird **Codon** genannt. Für jede Aminosäure gibt es ein oder mehrere Codons, deren Gesamtheit im **genetischen Code** zusammengefasst ist (s. Abb. und Antwort zu Frage 47.2).

Transfer-RNA (tRNA): An ein Codon der mRNA bindet während der Translation eine mit einer Aminosäure beladene tRNA (= Aminoacyl-tRNA). Eine Zelle besitzt etwa **30 tRNA-Moleküle**, die im Zellkern durch die **RNA-Polymerase III** synthetisiert werden. Aufgrund zahlreicher Modifikationen enthalten sie einen relativ hohen Anteil seltener Basen wie Pseudouridin und Inosin. Durch Paarung komplementärer Basen erhalten die tRNA ihre typische **Kleeblattstruktur**. An der Spitze des zentralen Kleeblatts befindet sich das **Basentriplett**, das komplementär zu einem Codon auf der mRNA ist. Das Triplett auf der tRNA wird daher als **Anticodon** bezeichnet.

Verknüpfung von tRNA und Aminosäure: Für die Verknüpfung einer tRNA mit einer Aminosäure sind spezifische Enzyme, die **tRNA-Synthetasen**, notwendig. Diese tRNA-Synthetasen sind **aminosäure- und tRNA-spezifisch**. Dies ist wichtig, damit eine tRNA nicht mit einer falschen Aminosäure beladen wird. Dadurch würde sonst ein falsches Protein entstehen. Eine Aminosäure wird am **3'-Ende einer tRNA** folgendermaßen angehängt:

- Zuerst wird die Aminosäure durch ATP aktiviert. Dabei wird von ATP ein Pyrophosphatrest abgespalten, das verbleibende AMP wird auf die Aminosäure übertragen.
- Die so aktivierte Aminosäure (Aminoacyl-AMP) kann nun an das 3'-Ende der tRNA unter Abspaltung des AMP gekoppelt werden (Veresterung). Es entsteht eine Aminoacyl-tRNA.

Ribosomen: Die Translation findet an den Ribosomen statt. Ribosomen sind Komplexe aus **rRNA** und **vielen verschiedenen Proteinen**. Sie bestehen aus einer großen und einer kleinen Untereinheit mit unterschiedlichen Sedimentationskonstanten, angegeben in S (Svedberg-Einheiten). Die kleine Untereinheit der Eukaryonten ist 40S groß, die große Untereinheit 60S. Zusammen beträgt die Sedimentationskonstante 80S. An der Translation sind viele Ribosomen beteiligt. Diese perlschnurartig aufgereihten „Proteinfabriken" nennt man **Polysomen**. Sie ermöglichen die gleichzeitige Synthese einer Vielzahl von Proteinen an einer mRNA.

Das Ribosom besitzt drei Bindungsstellen, an die die tRNA mit ihrem Anticodon binden kann:

- **Peptidylstelle (P-Stelle):** An diese Stelle wird bei der Initiation die Starter t-RNA (bei Eukaryonten Methionyl-tRNA, bei Prokaryonten N-Formyl-Methionyl-tRNA) gebunden. Im Verlauf der Translation befindet sich an dieser Stelle die wachsende Aminosäurenkette.
- **Akzeptorstelle (A-Stelle):** An diese Stelle binden alle nachfolgenden mit Aminosäuren beladenen t-RNA.
- **Exitstelle (E-Stelle):** An dieser Stelle wird die unbeladene tRNA freigesetzt.

➜ Fall 47 Seite 47

Initiationskomplex: Zu Beginn der Translation wird ein Initiationskomplex aus **mRNA**, **großer und kleiner ribosomaler Untereinheit** und **Starter-tRNA** gebildet. An der Bildung des Initiationskomplexes sind verschiedene Proteine, sog. Initiationsfaktoren, beteiligt. Sie werden bei Eukaryonten kurz als **eIF** (**e**ukaryontische **I**nitiations**f**aktoren) bezeichnet. Um die verschiedenen eIF zu unterscheiden, werden sie mit einer Zahl versehen (z. B. eIF2).

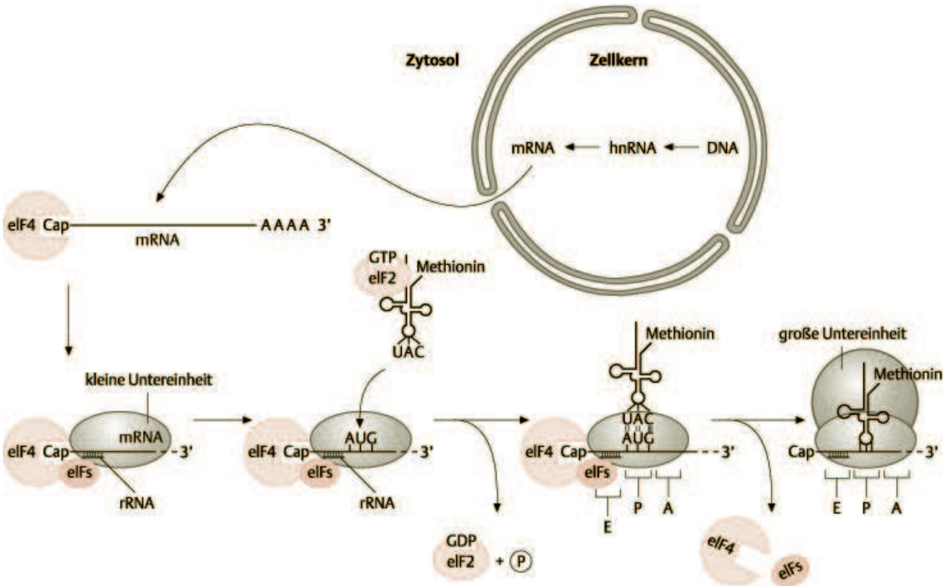
Der Startpunkt für die Bildung des Initiationskomplexes ist die **Cap-Struktur am 5'-Ende der mRNA** (s. Fall 17). An diese bindet sich der **Initiationsfaktor eIF4**. Nun können sich die **kleinere ribosomale Untereinheit** und weitere Initiationsfaktoren (eIFs) an diese Struktur lagern. Es entsteht ein Komplex aus mRNA, eIF4, weiteren Initiationsfaktoren und kleinerer ribosomaler Untereinheit. An diesen Komplex kann sich die **Starter-tRNA** nach Bindung des **Initiationsfaktor eIF2** lagern. Die Starter-tRNA bindet dabei an das Startcodon AUG der mRNA, der Initiationsfaktor eIF2 dissoziiert ab. Abschließend bindet sich die große ribosomale Untereinheit an diesen Komplex, der Initiationsfaktor eIF4 und die weiteren Initiationsfaktoren dissoziieren ab. Es entsteht der **Initiationskomplex**.

Posttranslationale Prozessierung von Proteinen: Nach Abschluss der Translation befinden sich die Proteine noch nicht im nativen und damit biologisch aktiven Zustand. Erst durch **Proteinfaltung** und **Modifikationen** werden die Proteine biologisch aktiv.

Viele Proteine sind allein nicht in der Lage, spontan ihre Tertiärstruktur auszubilden, da die Möglichkeiten der Faltung zu zahlreich sind. Zur Ausbildung der Tertiärstruktur gibt es daher „Helfer", die **Chaperone**.

Einige Proteine müssen enzymatisch modifiziert werden, damit sie funktionstüchtig werden (sog. posttranslationale Modifizierung, s. auch Fall 24). Wichtigste Modifikation ist die Glykosylierung von Aminosäuren innerhalb des Proteins, also die Anheftung einer Kohlenhydratkette an Aminosäuren.

Lobärpneumonie: Als Pneumonie (Lungenentzündung) bezeichnet man die Entzündung der Alveolen oder des Interstitiums der Lunge. Sie werden meist durch Bakterien oder Viren ausgelöst. Bei Befall eines Lungenlappens spricht man von Lobärpneumonie. Diese wird meist durch Pneumokokken verursacht. Die Patienten fühlen sich **krank**, haben hohes **Fieber** und **Husten** mit evtl. rotbraunem Auswurf (s. Fall-



Bildung des Initiationskomplexes (eIF2 = eukaryontischer Initiationsfaktor 2, eIF4 = eukaryontischer Initiationsfaktor 4, eIFs = verschiedene weitere Initiationsfaktoren, die an der Bildung des Initiationskomplexes beteiligt sind, E = Exitstelle, P = Peptidylstelle, A = Akzeptorstelle)

➜ Fall 47 Seite 47

beispiel). Bei der körperlichen Untersuchung finden sich bei der Auskultation wegweisende Lungengeräusche. Für die Diagnose sind v. a. Anamnese und körperlicher Untersuchungsbefund entscheidend. Bei Zweifel kann ein Röntgen der Lunge hilfreich sein. Die Therapie der Lobärpneumonie kann u. a. mit Makrolidantibiotika erfolgen.

Hemmstoffe der Translation: Zu den Hemmstoffen der Translation gehören verschiedene Antibiotika (s. Antwort zur Frage 47.4), Zytostatika und das bakterielle Gift **Diphtherietoxin**. Dieses wird von Corynebacterium diphtheriae gebildet und behindert den Elongationsfaktor eEF2, der an der Translokation der Peptidkette im Ribosom von Eukaryonten beteiligt ist. Dadurch kann die Proteinbiosynthese nicht mehr erfolgen. Primär sind davon die Schleimhäute betroffen, so dass diese zerstört werden.

ZUSATZTHEMEN FÜR LERNGRUPPEN

Unterschiede zwischen prokaryonten und eukaryonten Ribosomen

Wirkungsmechanismen anderer Antibiotika (z. B. Penicilline, Cephalosporine, Gyrasehemmer, Sulfonamide, Rifampicin)

Zytostatika, die die Translation hemmen

48 Fettsäuresynthese, Lipogenese

48.1 Wann werden Fettsäuren neu synthetisiert?

Bei Kohlenhydratüberschuss

48.2 Wie erfolgt die Biosynthese der Fettsäuren?

- Die Fettsäuresynthese erfolgt am Multienzymkomplex **Fettsäuresynthase** im **Zytosol**. Ausgangssubstrat der Fettsäuresynthese ist **Acetyl-CoA**.
- Voraussetzung für die Fettsäuresynthese ist die Synthese von **Malonyl-CoA** (C_3-Körper) aus Acetyl-CoA (C_2-Körper) (Schrittmacherreaktion s. Antwort zur Frage 48.3).
- Die Fettsäuresynthase besitzt eine zentrale und eine periphere Sulfhydryl-Gruppe (SH-Gruppe); diese beiden SH-Gruppen sind entscheidend für die Fettsäuresynthese:

1. Anlagerung eines sog. **Starter-Acetyl-CoA** an die **zentrale SH-Gruppe**, dabei Abspaltung von CoA und Verlagerung des Acetyl-Rests auf die **periphere SH-Gruppe**

2. Anlagerung von **Malonyl-CoA** an die **zentrale SH-Gruppe**

3. Kondensation von Malonyl- und Acetyl-Rest unter Abspaltung von CO_2 an der **zentralen SH-Gruppe**; es entsteht ein C_4-Körper

4. Erste NADPH+H^+-abhängige **Reduktion** (β-Ketogruppe → β-Hydroxygruppe)

5. Dehydratisierung (Eliminierung der β-Hydroxygruppe; dadurch entsteht eine ungesättigte Bindung)

6. Zweite NADPH+H^+-abhängige **Reduktion** (ungesättigte Bindung → gesättigte Bindung)

7. Übertragung des C_4-Körpers auf die **periphere SH-Gruppe**

8. Der Zyklus kann erneut ablaufen: Bindung eines Malonyl-CoA an die zentrale SH-Gruppe usw.

- Pro Zyklusrunde wird die Kette um 2 C-Atome verlängert, bis die Kette aus 16 (Palmitinsäure) oder 18 (Stearinsäure) C-Atomen besteht. Dann wird die Fettsäure von der Fettsäuresynthase abgespalten.

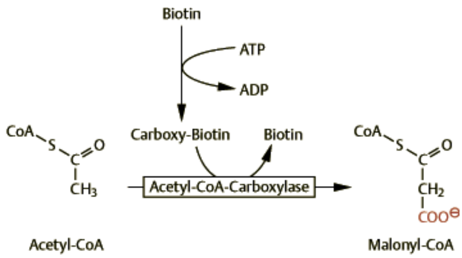
➜ Fall 48 Seite 50



Fettsäuresynthese (FS = Fettsäure, SHZ = zentrale SH-Gruppe, SHP = periphere SH-Gruppe)

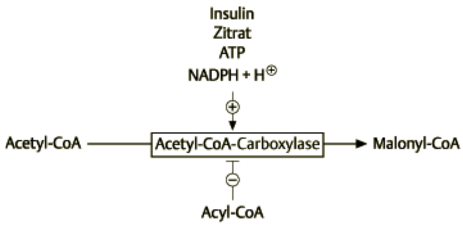
48.3 Wie läuft die Schrittmacherreaktion der Fettsäuresynthese ab? Wie wird sie reguliert?

- **Schrittmacherreaktion: Acetyl-CoA-Carboxylase-Reaktion** (Übertragen von CO_2 auf Acetyl-CoA → Malonyl-CoA); Kofaktor ist **Carboxy-Biotin**, welches ATP-abhängig aus Biotin entsteht



Schrittmacherreaktion der Fettsäuresynthese: Acetyl-CoA-Carboxylase-Reaktion (Umwandlung von Acetyl-CoA in Malonyl-CoA)

- **Regulation:** allgemein gilt: eine Aktivierung der Acetyl-CoA-Carboxylase erfolgt bei guter Energieladung, eine Hemmung bei Energiemangel und durch das Endprodukt Acyl-CoA
  - **Metabolische Regulation:** ATP, NADPH+H^+ aktivieren das Enzym
  - **Allosterische Effektoren:** Zitrat aktiviert, Acyl-CoA hemmt das Enzym (Feedback-Hemmung)
  - **Interkonversion:** AMP-abhängige Proteinkinase phosphoryliert und inaktiviert das



Regulation der Acetyl-CoA-Carboxylase-Reaktion

→ Fall 48 Seite 50

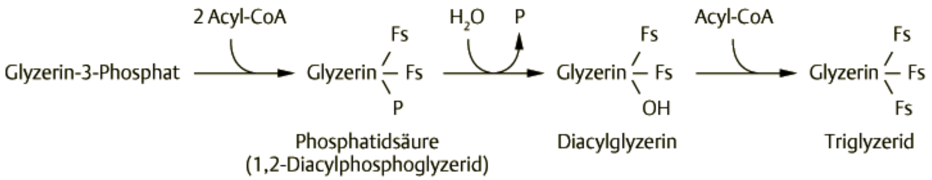
Schrittmacher-Enzym (AMP ↑ = Energiemangel)
  - **Genexpression:** Insulin + Glukose aktivieren, Acyl-CoA hemmt das Enzym

48.4 Warum werden bei Kohlenhydratüberschuss vermehrt Fettsäuren aufgebaut?

- Liegt ein Kohlenhydratüberschuss vor, entsteht durch Glykolyse, Pyruvatdehydrogenase-Reaktion, Zitratzyklus und Atmungskette **viel ATP**.
- ATP-Überschuss hemmt die **Isozitratdehydrogenase** des Zitratzyklus → Zitrat häuft sich im Mitochondrium an.
- Ausschleusung des Zitrats aus dem Mitochondrium ins Zytosol und dort Spaltung von Zitrat zu Acetyl-CoA + Oxalacetat durch die **ATP-Zitrat-Lyase**
- Acetyl-CoA wird zur Fettsäuresynthese verwendet.

48.5 Erklären Sie die Lipogenese (Triglyzeridsynthese) in Fettgewebe und Leber!

- Die Triglyzeridsynthese erfolgt aus: Glyzerin-3-Phosphat + aktivierten Fettsäuren (Acyl-CoA).
- Die **Gewinnung von Glyzerin-3-Phosphat** erfolgt in Fettgewebe und Leber unterschiedlich:
  - **Fettgewebe:** Reduktion von Dihydroxyacetonphosphat (DHAP) (Zwischenprodukt der Glykolyse) durch die NADH+H^+-abhängige Glyzerin-3-Phosphat-Dehydrogenase zu Glyzerin-3-Phosphat
  - **Leber:** Phosphorylierung von Glyzerin durch ATP-abhängige Glyzerinkinase zu Glyzerin-3-Phosphat
- **Fettsäure-Aktivierung** durch ATP-abhängige **Thiokinase:** Fettsäure → Acyl-Adenylat → **Acyl-CoA** (s. Fall 38)
- **Veresterung** von Glyzerin-3-Phosphat und aktivierten Fettsäuren durch **Acyl-Transferasen:**
  - Glyzerin-3-Phosphat + 2 Acyl-CoA → Phosphatidsäure (1,2-Diacylphosphoglyzerid, Glyzerophosphatid)
  - Abspaltung des Phosphatrests von der Phosphatidsäure → Diacylglyzerin
  - Diacylglyzerin + Acyl-CoA → Triacylglyzerin



Veresterung von Glyzerin-3-Phosphat und aktivierten Fettsäuren zu Triglyzeriden

Kommentar

Fettsäuresynthese: Die Fettsäuresynthese dient dem Körper zur **Energiespeicherung**. Sie erfolgt nur bei **Kohlenhydratüberschuss** und findet v. a. in Leber, Fettgewebe und der laktierenden Brustdrüse statt. Dabei wird aus Acetyl-CoA-Einheiten, also C_2-Körpern, eine neue Fettsäure im **Zytosol** synthetisiert. Bei guter Energieladung (ATP ↑) der Zelle wird dabei Acetyl-CoA in der **Schrittmacherreaktion** durch die **Acetyl-CoA-Carboxylase** zu **Malonyl-CoA** umgewandelt (s. Antwort zur Frage 48.3). Der weitere Aufbau der Fettsäuren findet an der **Fettsäuresynthase**, einem Multienzymkomplex mit zwei Sulfhydrylgruppen (SH-Gruppen) statt (s. Antwort zur Frage 48.2). An der **peripheren** SH-Gruppe (Cysteinrest) wird die **bestehende Kohlenwasserstoffkette zwischengelagert**. Die **zentrale** SH-Gruppe, ein **Pantetheinrest** des **Acyl-Carrier-Proteins** (ACP), dient als **Anlagerungsstelle für neue Moleküle**. Initial lagern sich hier das Starter-Acetyl-CoA und im weiteren Verlauf die Malonyl-CoA-Moleküle an. Außerdem finden an der zentralen SH-Gruppe alle Reaktionen der Fettsäuresynthese statt. In jeder Reaktionsrunde werden mit einem Malonyl-CoA drei C-Atome an den Multienzymkomplex angelagert. Die bei der **Decarboxylierung** freiwerdende Bindungsenergie wird für

➜ Fall 48 Seite 50

die **Kondensation** der Kohlenstoffkörper genutzt. Da dabei ein CO_2 abgespalten wird, verlängert sich die Kohlenwasserstoffkette pro Zyklus nur um zwei C-Atome. Auf diese Weise entstehen **geradzahlige Fettsäuren**, die häufig 16–18 C-Atome lang sind. Soll eine **ungeradzahlige Fettsäure** aufgebaut werden, so ist das Startermolekül nicht Acetyl-CoA, sondern **Propionyl-CoA** (C_3-Körper).

Die **Reduktionsreaktionen** mit Hydrierung einer Ketogruppe zum sekundären Alkohol und einer Doppelbindung zur Einfachbindung benötigen $NADPH+H^+$ aus dem Pentosephosphatweg (s. Fall 11).

Lipogenese: Triglyzeride (Triacylglyzerine) stellen die Speicherform der Fettsäuren dar und dienen dem Körper als Energiedepot. Ihre Synthese erfolgt in der Lipogenese (Triglyzeridsynthese). Hierbei wird Glyzerin mit drei aktivierten Fettsäuren (Acyl-CoA) verestert (s. Antwort zur Frage 48.5) und im entsprechenden Gewebe gespeichert. Die Fettsäuren können hierbei neu synthetisiert worden sein (s. o.) oder entstammen den Nahrungstriglyzeriden.

Übergewicht und Fettsucht (Adipositas): Übergewicht und Adipositas sind durch eine **Erhöhung der Körperfettmasse** gekennzeichnet. Dabei beschreiben die beiden Begriffe unterschiedlich starke Ausprägungen der erhöhten Körperfettmasse. Definiert wird dies durch den sog. **Bodymass-Index (BMI)**:

$$\text{BMI}\ [\text{kg/m}^2] = \frac{\text{Körpermasse [kg]}}{(\text{Körperlänge [m]})^2}$$

BMI: Normalgewicht 20–25 kg/m^2; Übergewicht 25–30 kg/m^2; Adipositas $>30\ kg/m^2$

Übergewicht und Adipositas entstehen, wenn über einen längeren Zeitraum **mehr Energie aufgenommen als verbraucht wird**. Ursache sind meist die **Zufuhr kalorienreicher Nahrung** und **körperliche Inaktivität**; sehr selten genetische oder endokrinologische Erkrankungen (z. B. Hypothyreose). Symptome sind übermäßiger Fettansatz, verminderte körperliche Belastbarkeit und verstärkte Schweißneigung. Psychosoziale Folgen sind ein vermindertes Selbstwertgefühl, Depression und Essstörungen. Übergewicht begünstigt die Entstehung einer Reihe weiterer Krankheitsbilder, z. B. kardiovaskuläre Erkrankungen (z. B. arterielle Hypertonie, koronare Herzkrankheit, Schlaganfall), Diabetes mellitus, orthopädische Beschwerden (z. B. Knie- und Rückenbeschwerden), Krebserkrankungen (z. B. Kolon- und Mammakarzinom).

Zur Therapie gehört eine Ernährungsumstellung mit Kalorienreduktion, Bewegungstraining und ggf. eine Verhaltenstherapie.

ZUSATZTHEMEN FÜR LERNGRUPPEN

Synthese ungesättigter Fettsäuren

Lipolyse

Hormonelle Regulation von Lipogenese und Lipolyse

Transport von Triglyzeriden im Blut

Leptin

49 Enzymkinetik, Enzyminhibition

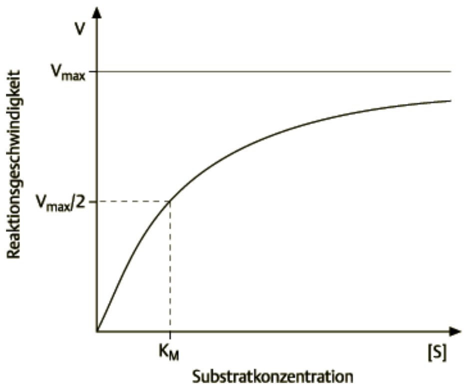
49.1 Wie beeinflussen Enzyme den Ablauf von biochemischen Reaktionen im menschlichen Körper?

- Sie setzen als Biokatalysatoren die **Aktivierungsenergie einer Reaktion herab.**
- **Erhöhen dadurch die Reaktionsgeschwindigkeit** stark (bis Faktor 10^{10})
- Verändern **nicht** die Gleichgewichtslage der Reaktion
- Können den Stoffwechsel steuern, wenn ihre Aktivität durch verschiedene Mechanismen reguliert wird (z. B. durch Substratkonzentration, Interkonvertierung, allosterische Regulation; s. Fall 71)

➜ Fall 49 Seite 49

49.2 Welcher Zusammenhang wird im Michaelis-Menten-Modell dargestellt?

- Es handelt sich um ein einfaches Modell für die Enzymkinetik mit der Annahme einer gleichbleibenden Enzymkonzentration.
- Es beschreibt den Zusammenhang zwischen Reaktionsgeschwindigkeit (Enzymaktivität) und Substratkonzentration.
- Es zeigt in der Darstellung Reaktionsgeschwindigkeit (y-Achse) gegen Substratkonzentration (x-Achse) eine hyperbolische Kurve. Es handelt sich um eine Sättigungskinetik.



Michaelis-Menten-Modell: die Reaktionsgeschwindigkeit [V] einer enzymatisch katalysierten Reaktion in Abhängigkeit von der Substratkonzentration [S] (V_{max} = Maximalgeschwindigkeit, K_m = Michaelis-Konstante)

49.3 Beschreiben Sie die Bedeutung der Michaelis-Konstante K_M und der Maximalgeschwindigkeit V_{max}!

Die Michaelis-Konstante K_M

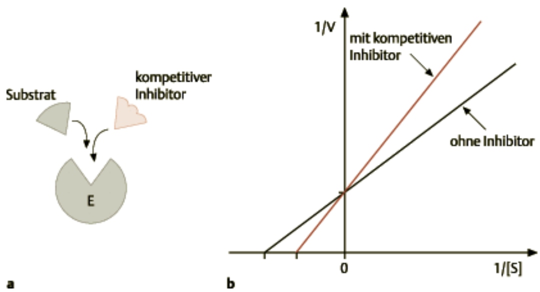
- gibt die Substrat**konzentration** bei **halbmaximaler Reaktionsgeschwindigkeit (V_{max}/2) an**
- ist ein Maß für die **Affinität der Bindung** zwischen einem Enzym und seinem spezifischen Substrat
  - Hohe K_M = niedrige Affinität (viel Substrat nötig um $V_{max}/2$ zu erreichen)
  - Niedrige K_M = hohe Affinität (wenig Substrat nötig, um $V_{max}/2$ zu erreichen)

Reaktionsgeschwindigkeit und Maximalgeschwindigkeit V_{max}

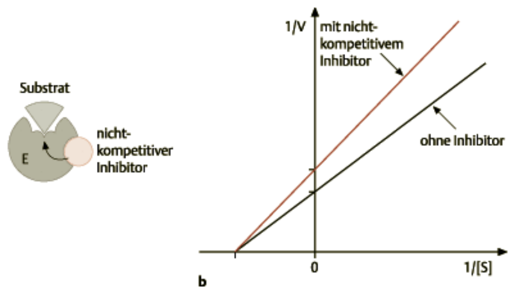
- Die Reaktionsgeschwindigkeit in einem System (Reaktionsansatz oder Zellkompartiment) wird von der Summe der Aktivitäten aller Enzyme bestimmt.
- Maximalgeschwindigkeit **V_{max}** einer Reaktion wird erreicht, wenn alle Enzyme ihr Substrat umsetzten = **Maximalaktivität**

49.4 Erläutern Sie den Unterschied zwischen kompetitiver und nichtkompetitiver Hemmung!

- **Kompetitive Hemmung:**
  - Der Hemmer (Inhibitor) ähnelt dem Substrat (**Strukturanalogon**).



a – Mechanismus der kompetitiven Hemmung (E = Enzym),
b – Darstellung der Kinetik im Lineweaver-Burk-Diagramm



a – Mechanismus der nichtkompetitiven Hemmung (E = Enzym),
b – Darstellung der Kinetik im Lineweaver-Burk-Diagramm

➜ Fall 49 Seite 49

- Der Inhibitor konkurriert mit dem Substrat um das **aktive Zentrum** des Enzyms (Kompetition = Wettbewerb).
- Bindung des kompetitiven Hemmstoffs **blockiert** das Enzym und stört den Substratumsatz
- K_M **erhöht:** erhöhte Substratkonzentration nötig, um $V_{max}/2$ zu erreichen (= durchschnittliche Affinität vom Enzym zum Substrat erniedrigt sich)
- V_{max} **unverändert:** Substratüberschuss verdrängt Inhibitor aus dem aktiven Zentrum, alle Enzyme setzen ihr Substrat wieder um (= Aufhebung der Hemmung)

- **Nichtkompetitive Hemmung:**
  - Der Inhibitor bindet nicht an das aktive Zentrum, sondern an **anderer Stelle** am Enzym.
  - Der Inhibitor **erniedrigt die Aktivität** des Enzyms, an welches er bindet.
  - K_M **unverändert:** die Affinität des Enzyms zum Substrat bleibt gleich, da die Substratbindung nicht beeinträchtigt wird
  - V_{max} **erniedrigt:** verringerte Menge an funktionsfähigen Enzymen erniedrigt die enzymatische Aktivität

Kommentar

Wirkungsweise von Enzymen: Enzyme sind **Biokatalysatoren**. Sie setzen bestimmte Stoffe (sog. Substrate) um und ermöglichen so den koordinierten Stoffwechsel einer Zelle. Jedes Enzym kann nur bestimmte Substrate des Stoffwechsels umsetzen; d. h. Enzyme sind für ihr Substrat **spezifisch**. Meistens sind sie sogar **stereospezifisch**, d. h. sie unterscheiden optisch unterschiedlich konfigurierte Moleküle (Chiralität). Die chemische Umgebung an der Bindungsstelle (**aktives Zentrum**) des Enzyms passt sich dem Substrat sehr genau an (**induced fit model**, induzierte Passform). Daraus ergeben sich **optimale Reaktionsbedingungen**, da reaktionsfähige Gruppen von Substratmolekül und Enzym in der richtigen Orientierung aufeinandertreffen. Durch Stabilisierung des Enzym-Substrat-Komplexes wird die **Aktivierungsenergie** einer Reaktion herabgesetzt, so dass diese Reaktion sehr viel häufiger abläuft als ohne Katalyse (s. Antwort zur Frage 49.1).

Enzymkinetik: Die Enzymkinetik untersucht die Abhängigkeit der **Geschwindigkeit** enzymkatalysierter Reaktionen von bestimmten Parametern. Die **Enzymaktivität** wird dabei als Stoffumsatz pro Zeiteinheit angegeben. Einheiten sind Katal (**kat = mol/s**) sowie die internationale Einheit Unit (**U = mol/min**). Im **Michaelis-Menten-Modell** wird die Abhängigkeit der Enzymaktivität (Reaktionsgeschwindigkeit) von der Substratkonzentration untersucht (s. Antwort zur Frage 49.2). Mit der Michaelis-Menten-Gleichung kann die Geschwindigkeit [V] bei Kenntnis der Substratkonzentration [S], V_{max} und K_M ausgerechnet werden:

$$V = \frac{V_{max} \cdot [S]}{K_m + [S]}$$

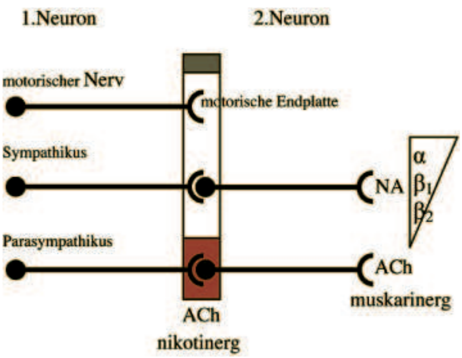
Durch die Darstellung einer enzymkatalysierten Reaktion nach der Michaelis-Menten-Gleichung entsteht eine hyperbolische Kurve, bei der sich V_{max} nur näherungsweise und damit nur ungenau ablesen lässt.
Eine andere Darstellungsweise ist das **Lineweaver-Burk-Diagramm**, bei dem die x-Achse mit den Kehrwerten der Substratkonzentrationen (1/[S]) und die y-Achse mit den Kehrwerten der resultierenden Geschwindigkeiten (1/V) beschriftet werden. Auf beiden Achsen wird die Skalierung reziprok dargestellt, so verändern sich die Achsenabschnitte folgendermaßen: 2 wird zu 1/2 , 3 zu 1/3, 4 zu 1/4, usw. Durch diese doppeltreziproke Auftragung der kinetischen Werte einer Reaktion resultiert eine Gerade. Im Gegensatz zur hyperbolischen Michaelis-Menten-Kurve kann man bei der Line-Weaver-Burk-Gerade bestimmte Werte direkt an den Achsenschnittpunkten ablesen bzw. berechnen – nämlich die Werte für $-1/K_M$ und $1/V_{max}$, woraus sich K_M und V_{max} leicht ableiten lassen.
Die Line-Weaver-Burk-Gerade aus den kinetischen Daten einer enzymkatalysierten Reaktion verändert sich charakteristisch, je nachdem ob die Reaktion mit einem kompetitiven oder mit einem nichtkompetitiven Inhibitor gehemmt wird (s. auch Antwort zur Frage 49.4).
Bei Anwesenheit eines **kompetitiven Inhibitors**

➜ Fall 49 Seite 49

dreht sich die Gerade auf dem y-Achsenschnittpunkt ($1/V_{max}$ bzw. V_{max} bleibt gleich), so dass sich der x-Achsenschnittpunkt dem Nullpunkt nähert ($1/K_M$ bzw. K_M erhöht sich, da sich der absolute Wert auf der reziprok beschrifteten x-Achse durch Annäherung an den Nullpunkt vergrößert.) Bei Anwesenheit eines **nichtkompetitiven Inhibitors** dreht sich die Gerade auf dem x-Achsenschnittpunkt ($1/K_M$ bzw. K_M bleibt gleich), so dass sich der y-Achsenschnittpunkt vom Nullpunkt entfernt ($1/V_{max}$ bzw. V_{max} erniedrigt sich, da sich der Wert auf der mit Kehrwerten beschrifteten y-Achse durch Entfernung vom Nullpunkt verkleinert).

Acetylcholin: Acetylcholin (ACh) ist ein exzitatorischer Transmitter. Er bindet an

- **nikotinerge Acetylcholinrezeptoren**, welche sich an der **motorischen Endplatten** und am **ersten Neuron des vegetativen Nervensystems** (Parasympathikus und Sympathikus) befinden
- **muskarinerge Acetylcholinrezeptoren**, welche sich am **2. Neuron des Parasympathikus** befinden.



Neurotransmitter und Rezeptoren der motorischen Endplatte und des vegetativen Nervensystems

Nach Bindung von Acetylcholin an **nikotinerge** Acetylcholinozeptoren der **motorischen Endplatte** wird die Muskelzellmembran depolarisiert, und es erfolgt eine Kontraktion. Im vegetativen Nervensystem erhöht Acetylcholin die Parasympathikusaktivität. Nach Wirkungsbeendigung wird Acetylcholin im synaptischen Spalt durch die **Acetylcholinesterase** in Acetyl und Cholin gespalten und damit inaktiviert.

Durch Hemmung der Acetylcholinesterase wird Acetylcholin nicht oder verzögert abgebaut. Dadurch erhöht sich die Konzentration von Acetylcholin im synaptischen Spalt. Die Wirkung von Acetylcholin wird dadurch verlängert oder verstärkt. Dies ist z. B. dann erforderlich, wenn bei einem Patienten – wie im Fallbeispiel – eine Muskelrelaxierung nach Narkose aufgehoben werden soll. Der Acetylcholinesterasehemmer wirkt aber nicht nur an der motorischen Endplatte, sondern auch besonders am 2. Neuron im parasympathischen Nervensystem. Durch die Stimulation des Parasympathikus entstehen typische Nebenwirkungen wie Bradykardie, vermehrte Speichel- und Bronchialsekretion sowie Bronchospasmen. Um dies zu vermeiden, gibt man Atropin. Atropin vermindert diese unerwünschten Nebenwirkungen, indem es die muskarinergen Acetylcholinrezeptoren blockiert und so den Parasympathikus hemmt.

ZUSATZTHEMEN FÜR LERNGRUPPEN

Allosterische Regulation/Hämoglobin-Sauerstoffbindungskurve

Stoffwechselregulation

Vegetatives Nervensystem

! 50 Abbau von Leucin, Isoleucin und Valin

50.1 Zu welchen Produkten werden die Aminosäuren Leucin, Isoleucin und Valin beim Gesunden abgebaut? Handelt es sich um glukogene und/oder ketogene Aminosäuren?

- Leucin: Acetyl-CoA und Acetoacetat (ketogen)
- Isoleucin: Acetyl-CoA und Succinyl-CoA (gemischt glukogen und ketogen)
- Valin: Succinyl-CoA (glukogen)

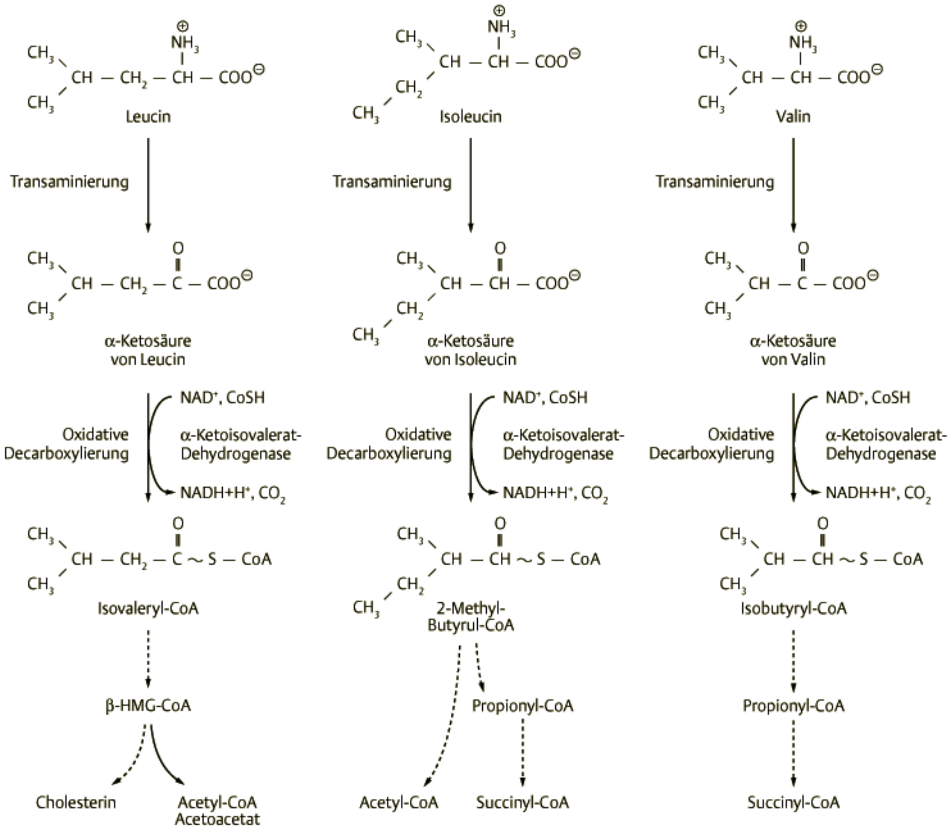
➜ Fall 50 Seite 50

!!! 50.2 Welches Enzym muss bei Ahornsirupkrankheit einen Defekt aufweisen, wenn sich die α-Ketosäuren von Leucin, Isoleucin und Valin aufstauen?
Leucin, Isoleucin und Valin werden im ersten Schritt zu α-Ketosäuren transaminiert. Diese werden zum jeweiligen Acyl-CoA decarboxyliert. Katalysiert wird diese Reaktion durch den **Multienzymkomplex α-Ketoisovalerat-Dehydrogenase**. Die α-Ketoisovalerat-Dehydrogenase ist auf die Koenzyme **NAD$^+$**, **Thiaminpyrophosphat** (TPP, aktives Vitamin B_1), **Liponamid** und **FAD** angewiesen. Ein Defekt in diesem Multienzymkomplex führt zu einer Störung im Abbau von Leucin, Isoleucin und Valin mit **Aufstau der α-Ketosäuren** von Leuin, Isoleucin und Valin; es manifestiert sich das Krankheitsbild Ahornsirupkrankheit.

50.3 Warum darf nicht gänzlich auf Leucin, Isoleucin und Valin in der Nahrung verzichtet werden?
Da der Körper die verzweigtkettigen Aminosäuren nicht synthetisieren kann, sind Leucin, Isoleucin und Valin essenzielle Aminosäuren.

Kommentar

Abbau von Leucin, Isoleucin und Valin: Die ersten drei Abbaureaktionen sind für die drei Aminosäuren Leucin, Isoleucin und Valin gleich:
1. **Transaminierung** der Aminosäuren zu α-Ketosäuren
2. Oxidative Decarboxylierung zum jeweiligen Acyl-CoA. Katalysiert wird diese Reaktion durch den Multienzymkomplex **α-Ketoisovalerat-Dehydrogenase**. Das Enzym gehört – wie die Pyruvatdehydrogenase (s. Fall 57) und die α-Ketoglutarat-Dehydrogenase – zu den Oxo-



Abbau der verzweigtkettigen Aminosäuren Leucin, Isoleucin und Valin

➜ Fall 50 Seite 50

säure-Dehydrogenasen (α-Ketosäure-Dehydrogenasen). Alle Oxosäure-Dehydrogenasen sind auf die Koenzyme **NAD^+**, **Thiaminpyrophosphat (TPP)**, **Liponamid**, **Coenzym A** und **FAD** angewiesen.
3. **FAD-abhängige Dehydrierung** von Acyl-CoA am β-C-Atom mit nachfolgender Wasseranlagerung.

Der weitere Abbau unterscheidet sich bei den drei Aminosäuren:

- Die rein ketogene Aminosäure **Leucin** wird weiter zu β-HMG-CoA abgebaut. Hieraus entstehen durch das Enzym HMG-CoA-Lyase die Abbauprodukte Acetyl-CoA und Acetoacetat.
- Der weitere Abbau der gemischt glukogenen und ketogenen Aminosäure **Isoleucin** verläuft analog zur β-Oxidation der Fettsäuren: Hydratisierung, Dehydrierung, thiolytische Spaltung zu Acetyl-CoA und Propionyl-CoA. Propionyl-CoA wird biotin- und vitamin-B_{12}-abhängig in Succinyl-CoA umgewandelt (s. Fall 21). Succinyl-CoA kann in den Zitratzyklus eingespeist werden.
- Die glukogene Aminosäure **Valin** wird weiter zu Propionyl-CoA und ebenfalls biotin- und vitamin-B_{12}-abhängig zu Succinyl-CoA abgebaut. Succinyl-CoA kann in den Zitratzyklus eingeschleust werden.

Ahornsirupkrankheit: Bei der Ahornsirupkrankheit (Syn. Verzweigtkettenkrankheit) liegt eine Störung des Abbaus der verzweigtkettigen Aminosäuren Leucin, Isoleucin und Valin vor. Die Erkrankung wird **autosomal-rezessiv vererbt**. Betroffen ist der **Multienzymkomplex α-Ketoisovalerat-Dehydrogenase** (s. Antwort zur Frage 50.2). Durch den Enzymdefekt reichern sich die verzweigtkettigen Aminosäuren und ihre α-Ketosäuren sowie Alloisoleucin (ein untypisches Abbauprodukt von Isoleucin bei Patienten mit Ahornsirupkrankheit) in Blut und Urin an. Durch den Überschuss an im Stoffwechsel entstandenen Säuren kommt es zur **metabolischen Azidose**. Die flüchtigen α-Ketosäuren geben dem **Urin** den charakteristischen **Geruch nach Maggi oder Ahornsirup**. Folgende Symptome treten weiterhin bereits im frühen Neugeborenenalter auf: **Reflexlosigkeit**, **Krampfanfälle**, **zentrale Atemstörung**, **Trinkschwäche**. Die Patienten müssen frühzeitig mit einer Diät, die arm, aber nicht frei von verzweigtkettigen Aminosäuren ist (s. Antwort zur Frage 50.3), behandelt werden, andernfalls sterben sie in den ersten Lebensmonaten.

ZUSATZTHEMEN FÜR LERNGRUPPEN

Abbau von Lysin

Synthese nichtessenzieller Aminosäuren

β-Oxidation der Fettsäuren

Vitamin B_{12} (Vorkommen, Funktionen)

Cholesterinbiosynthese

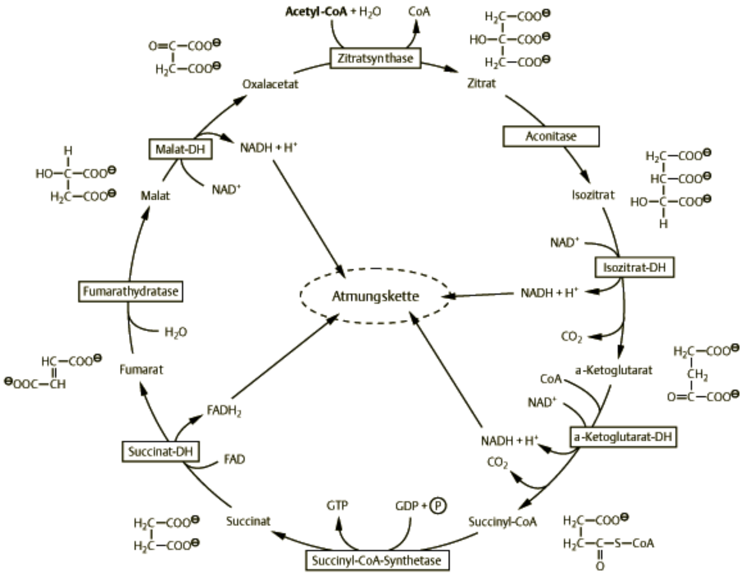
51 Zitratzyklus

51.1 Skizzieren Sie den Ablauf des Zitratzyklus mit Substraten und Enzymen! In welchen Reaktionen wird dabei $NADH+H^+$, $FADH_2$ und GTP gebildet?

Der Zitratzyklus läuft im **Mitochondrium** ab:

- Übertragung von Acetyl-CoA mittels Zitratsynthase auf Oxalacetat → Bildung von Zitrat
- Umwandlung von Zitrat mittels Aconitase in Isozitrat
- Decarboxylierung und Oxidation von Isozitrat mittels Isozitratdehydrogenase zu α-Ketoglutarat (Bildung von **$NADH+H^+$**)
- Decarboxylierung und Oxidation von α-Ketoglutarat mittels α-Ketoglutaratdehydrogenase zu Succinyl-CoA (Bildung von **$NADH+H^+$**)
- Überführung von Succinyl-CoA mittels Succinyl-CoA-Synthetase (Syn. Succinat-Thiokinase) zu Succinat (bei Spaltung der energiereichen Thioesterbindung zwischen Succinat und CoA wird Energie frei → Bildung von **GTP** aus GDP)
- Oxidation von Succinat mittels Succinatdehydrogenase zu Fumarat (Bildung von **$FADH_2$**)
- Umwandlung von Fumarat mittels Fumarathydratase (Syn. Fumarase) zu Malat

→ Fall 51 Seite 51



Zitratzyklus (DH = Dehydrogenase)

- Oxidation von Malat mittels Malatdehydrogenase zu Oxalacetat (Bildung von **NADH+H⁺**)

51.2 Erklären Sie, wie der Zitratzyklus in den katabolen und anabolen Intermediärstoffwechsel eingebunden ist!

- **Katabole Reaktionen: Acetyl-CoA** wird im Zitratzyklus zu **CO_2** abgebaut. Dabei werden die Reduktionsäquivalente **NADH+H⁺** und **$FADH_2$** gewonnen, die unter ATP-Bildung in der Atmungskette wieder zu NAD⁺ und FAD oxidiert werden. Zusätzlich entsteht ein energiereiches **GTP** durch Substratkettenphosphorylierung. Das **Acetyl-CoA** entstammt dem:
  - **Kohlenhydratabbau** (Glykolyse + Pyruvatdehydrogenase-Reaktion)
  - **Fettsäureabbau** (β-Oxidation)
  - **Kohlenstoffgerüst einiger Aminosäuren**
- **Anabole Reaktionen:** Der Zitratzyklus liefert Substrate für verschiedene Biosynthesen:
  - Succinyl-CoA → **Porphyrinsynthese** (Häm)
  - Oxalacetat → **Glukoneogenese**
  - **Aminosäureaufbau** (α-Ketoglutarat → Glutamat; Oxalacetat → Aspartat)
- Zitrat ermöglicht den **Export von Acetyl-CoA** aus dem Mitochondrium für die zytosolische Fettsäure- und Cholesterinbiosynthese.

51.3 Nennen Sie die weiteren Koenzyme der α-Ketoglutaratdehydrogenase!

- Liponamid (Amid der Liponsäure)
- CoA (Coenzym A)
- FAD
- NAD⁺

!!! 51.4 Warum kommt es bei Vitamin-B_1-Mangel zu Störungen des peripheren Nervensystems, Skelettmuskels und Herzmuskels?

Vitamin B_1 (Syn. Thiamin) ist Koenzym der **Pyruvatdehydrogenase** und **α-Ketoglutaratdehydrogenase**. Bei Vitamin-B_1-Mangel ist die Funktion dieser Enzyme eingeschränkt:

- Pyruvat entsteht v. a. beim Glukoseabbau und wird normalerweise durch die Pyruvatdehydrogenase in Acetyl-CoA umgewandelt. Acetyl-CoA wird in den Zitratzyklus eingespeist (s. Antwort zur Frage 51.1) und u. a. zur Energiegewinnung (ATP) genutzt. Ist die Pyruvatdehydrogenase funktionsuntüchtig, kann Pyruvat nicht ausreichend in Acetyl-CoA umgewandelt und in den Zitratzyklus eingespeist werden. Dadurch entsteht zu wenig Energie in Form von ATP. Letztendlich ist die Glukoseausnutzung ineffizient.
- Ist die α-Ketoglutaratdehydrogenase im Zitratzyklus nicht ausreichend funktionstüchtig, kann α-Ketoglutarat nicht in ausreichendem Maße in Succinyl-CoA umgewandelt werden (s. Antwort zur Frage 51.1). Dies führt ebenfalls zu einem unzureichenden Ab-

→ Fall 51 Seite 51

bau von Acetyl-CoA und damit Energiemangel. Zusätzlich staut sich α-Ketoglutarat aufgrund der eingeschränkten Aktivität der α-Ketoglutaratdehydrogenase an. Dies führt zu einer Zellschädigung.

Energiemangel durch unzureichende Glukoseverwertung betrifft v. a. Gewebe mit hohem Glukoseumsatz, also v. a. Nervensystem, Skelett- und Herzmuskel, so dass es hier zu Störungen kommt.

Kommentar

Zitratzyklus: Der Zitratzyklus (Syn. Krebs-Zyklus, Trikarbonsäurezyklus) hat eine zentrale Stellung im Energiestoffwechsel und bei Biosynthesen. Im **Katabolismus** (Abbaustoffwechsel) von Kohlenhydraten, Fettsäuren und Aminosäuren entsteht aktivierte Essigsäure (**Acetyl-CoA**), die in den Zitratzyklus eingeschleust werden kann. Acetyl-CoA wird auf **Oxalacetat** übertragen, so dass **Zitrat** entsteht. Bei einem Umlauf im Zyklus wird Zitrat wieder zu Oxalacetat oxidiert und decarboxyliert. Neben **zwei CO_2** entstehen **GTP** und die reduzierten Koenzyme (Reduktionsäquivalente) **$NADH+H^+$** und **$FADH_2$** (s. Antwort zur Frage 51.1). Die reduzierten Koenzyme werden in der Atmungskette reoxidiert und dienen dabei dem ATP-Gewinn (s. Fall 18). Hier entsteht auch das Atmungswasser, so dass Kohlenhydrate vollständig zu CO_2 und H_2O abgebaut werden können. (*Merke:* Neben der **mitochondrialen Aconitase** (Syn. Aconitathydratase) im Zitratzyklus existiert noch eine zytosolische Aconitase mit einer völlig anderen Funktion. Die **zytosolische Aconitase** entspricht dem ES-PB (eisensensorisches Protein), das bei Eisenangebot die Häm-Biosynthese fördert (s. Fall 23).)

Im **Anabolismus** (Aufbaustoffwechsel) können Substrate aus dem Zitratzyklus abgezogen werden, um für verschiedene Synthesen zur Verfügung zu stehen (s. Antwort zur Frage 51.2).

Durch **anaplerotische Reaktionen** (auffüllende Reaktionen) wird gewährleistet, dass der Zitratzyklus dabei nicht an Substraten verarmt. Zu den anaplerotischen Reaktionen gehören:

- **Transaminierungsreaktionen** (Aspartat → Oxalacetat und Glutamat → α-Ketoglutarat),
- **Pyruvatcarboxylase**-Reaktion (Pyruvat → Oxalacetat, s. auch Fall 59)
- und der **Abbau weiterer glukoplastischer und gemischt gluko- und ketoplastischer Aminosäuren**.

Die **Aktivität des Zitratzyklus** wird an den Energiehaushalt der Zelle angepasst:

- Bei guter Energieladung wirken die hohen Konzentrationen von **$NADH+H^+$** und **ATP hemmend** auf den Zitratzyklus.
- Bei geringer Energieladung wirken hohe Konzentrationen von **NAD^+** und **ADP** sowie **Ca^{2+} aktivierend** auf den Zitratzyklus.

Beriberi: Ursache der Beriberi-Krankheit ist ein Vitamin-B_1-Mangel. Dieser tritt v. a. in ostasiatischen Ländern auf, in denen viel **geschälter (polierter) Reis** gegessen wird. Durch das Schälen geht ein Großteil des Vitamin B_1 verloren, das in der Reisschale enthalten ist. Durch den Vitamin-B_1-Mangel sind Pyruvatdehydrogenase und α-Ketoglutaratdehydrogenase in ihrer Funktion eingeschränkt (s. Antwort zur Frage 51.4). Dadurch wird die **Glukoseausnutzung ineffizient**, so dass ein Energie- bzw. ATP-Mangel entsteht. Dieser betrifft v. a. Gewebe mit hohem Glukoseumsatz, also v. a. Nervensystem, Herz- und Skelettmuskel. Vor allem hieraus resultieren die Symptome: **neurologische Störungen** (z. B. Sensibilitätsstörungen), **Herzfunktionsstörungen** und **Skelettmuskelschwund**. Daneben stabilisiert Vitamin B_1 wahrscheinlich noch direkt die Membranen von Nervenzellen. Der tägliche Bedarf an Vitamin B_1 liegt zwischen 1–2 mg, zur Therapie der Beriberi müssen höhere Dosen gegeben werden.

ZUSATZTHEMEN FÜR LERNGRUPPEN

Abbau von Valin, Leucin und Isoleucin durch die Verzweigtketten-Dehydrogenase

Pyruvatdehydrogenase

Thiamin bei der Transketolase-Reaktion im Pentosephosphatweg

→ Fall 51 Seite 51

52.1 Wo finden sich v. a. Proteoglykane? Welche weiteren Hauptklassen von Makromolekülen finden sich dort?

Proteoglykane finden sich v. a. in der **extrazellulären Matrix des Bindegewebes**, dessen weitere Bestandteile sind:

- **Faserförmige Proteine** wie Kollagen (s. Fall 43) und Elastin
- **Nichtkollagene Glykoproteine** wie Fibronektine, Laminine und Integrine

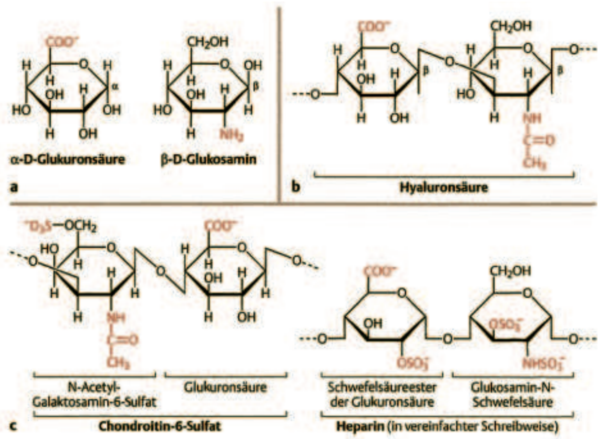
52.2 Wie sind Glykosaminoglykane aufgebaut?

- Glykosaminoglykane (GAG) bilden **unverzweigte Ketten** aus durchschnittlich 40 sich **wiederholenden Disaccharideinheiten**.
- Die Bestandteile der GAG-Disaccharideinheiten sind modifizierte Zucker wie **Aminozucker** (Acetylglukosamin, Glukosamin) und/oder **Uronsäuren** (Zuckersäuren wie Glukuronsäure und Iduronsäure). Diese Zucker sind häufig sulfatiert.
- (Ausnahme: Hyaluronsäure bildet Riesenmoleküle mit bis zu 25 000 **sulfatfreien** Dissacharideinheiten.)

!!! 52.3 Füllen Sie folgende Tabelle zu den Glykosaminoglykanen aus!

Glykosaminoglykane

Glykosaminoglykan	Hexosen des Dissacharids	Vorkommen
Hyaluronsäure	β-N-Acetylglukosamin + β-Glukuronsäure	Glaskörper, in unterschiedlicher Konzentration in allen Geweben
Chondroitinsulfat	β-N-Acetylgalaktosamin + β-Glukuronsäure	Knorpel, Haut, Herzklappen, Blutgefäße
Dermatansulfat	β-N-Acetylgalaktosamin + α-Iduronsäure oder β-Glukuronsäure	Haut, Blutgefäße, Herzklappen
Heparansulfat	α-Glukosamin oder α-N-Acetylglucosamin + α-Iduronsäure oder β-Glukuronsäure	Blutgefäße, Zelloberfläche
Heparin	α-Glukosamin + α-Iduronsäure oder β-Glukuronsäure	Lunge, Mastzellen
Keratansulfat	β-N-Acetylglukosamin + β-Galaktose	Knorpel, Kornea



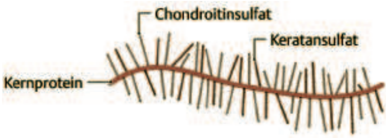
a Beispiele für die Bausteine der Glykosaminoglykane
b Hyaluronsäure
c Chondroitin-6-Sulfat und Heparin

Glykosaminoglykane

➜ Fall 52 Seite 52

52.4 Wie sind Glykosaminoglykane in Proteoglykanen organisiert?

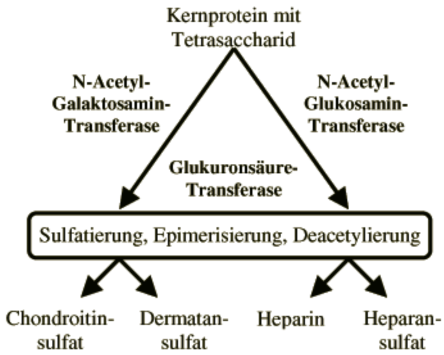
- Proteoglykane entstehen durch kovalente Bindung von GAG-Seitenketten an eine zentrale Proteinkette (sog. **Kernprotein**, **Core-Protein**).
- Beispiel: **Aggrecan**, das Hauptproteoglykan des **Knorpels** besitzt an der zentralen Proteinkette 100 **Chondroitinsulfat-** und 30 **Keratansulfat-**Seitenketten (s. Abb.).
- (Das GAG Hyaluronsäure ist proteinfrei und kommt **nicht** in Proteoglykanen vor, bildet aber nichtkovalente Komplexe mit Proteoglykanen.)



Aggrecan besteht aus einer zentralen Proteinkette (Kernprotein) und zahlreichen GAG-Seitenketten (Chondroitinsulfat und Keratansulfat).

!!! 52.5 Wie werden Proteoglykane synthetisiert?

- An einen Serinrest des Kernproteins wird initial O-glykosidisch ein **Bindeglied-Tetrasaccharid** angeknüpft; dieses dient als Startpunkt für die Synthese der Polysaccharidkette.
- Im Golgi-Apparat verknüpfen spezifische **Glykosyltransferasen** – beginnend am Tetrasaccharid – UDP-aktivierte Hexosen (z. B. β-N-Acetylgalaktosamin, β-N-Acetylglukosamin; s. auch Tab. Glykosaminoglykane) zu **GAG-Seitenketten** der entsprechenden Proteoglykane.
- Durch Sulfatierung, Epimerisierung und Deacetylierung der Hexosen nimmt die Vielfalt der Proteoglykane zu.
- Ausnahmen:
  - **Keratansulfat** enthält **keine Uronsäuren** und wird daher anders synthetisiert.
  - **Hyaluronsäure** ist **kein Proteoglykan**, sondern nur ein riesiges GAG, welches direkt extrazellulär durch die **Hyaluronatsynthase** hergestellt wird.



Synthese der Proteoglykane Chondroitinsulfat, Dermatansulfat, Heparin und Heparansulfat

Kommentar

Bindegewebe: Das Bindegewebe besteht aus Zellen wie Fibroblasten, Chondrozyten und Osteozyten, die eine **extrazelluläre Matrix** (EZM) aus Proteoglykanen, faserförmigen Proteinen und nichtkollagenen Glykoproteinen sezernieren, in die sie sich selbst einbetten (s. Antwort zur Frage 52.1). Die Eigenschaften des jeweiligen Bindegewebes (lockeres Bindegewebe, Knorpel, Knochen) hängen von der Zusammensetzung der extrazellulären Matrix ab.

Glykosaminoglykane und Proteoglykane: Glykosaminoglykane (GAG) findet man frei (z. B. Hyaluronsäure), oder sie sind Grundbausteine der Proteoglykane (s. unten). Sie bestehen aus sich **wiederholenden Disaccharideinheiten** (s. Antworten zu Fragen 52.2 und 52.3). Die Disaccharide bestehen aus **unterschiedlichen** Monosacchariden. Derartig aufgebaute Polysaccharide (Syn. Glykane) bezeichnet man daher auch als **Heteroglykane** – im Gegensatz zu Homoglykanen, die aus sich immer wiederholenden gleichen Monosacchariden aufgebaut sind (z. B. Glykogen besteht nur aus Glukoseeinheiten).

Die Disaccharide der Glykosaminoglykane sind in ihrer Struktur sehr variabel und enthalten z. B. Hydroxyl- und **anionische Säuregruppen** (z. B. Carboxylgruppen, Schwefelsäure). Dadurch haben die Glykosaminoglykane einen **polaren** Charakter und damit eine hohe osmotische **Wasserbindungskapazität**. Die starke

→ Fall 52 Seite 52

Häufige Proteoglykane

Proteoglykan (Molekulargewicht des Core-Proteins)	GAG-Seitenketten (Anzahl)	Vorkommen/Funktion
Aggrecan (250 kDa)	Chondroitinsulfat (100), Keratansulfat (30)	Knorpel/gelartiger Stoßdämpfer
Perlecan (450 kDa)	Heparansulfat, Chondroitinsulfat (3)	Basalmembran des Nierenglomerulums/Filtrationsbarriere
Decorin (40 kDa)	Chondroitinsulfat, Dermatansulfat (1)	Ubiquitär im Bindegewebe/bindet Kollagen Typ I und Wachstumsfaktor TGF-β
Syndecan-I (32 kDa)	Heparansulfat Chondroitinsulfat (3)	Epitheloberfläche/Zelladhäsion, Bindung von Wachstumsfaktoren

Hydratisierung bedingt die **gelartige Konsistenz** der Glykosaminoglykane. Früher nannte man sie daher auch **saure Mukopolysaccharide**. Sind die Glykosaminoglykan-Ketten (GAG-Ketten) kovalent an ein Kernprotein (Syn. Core-Protein) gebunden, so handelt es sich um **Proteoglykane** (s. Antwort zur Frage 52.4). Diese werden im endoplasmatischen Retikulum und Golgi-Apparat der Bindegewebezellen synthetisiert (s. Antwort zur Frage 52.5) und dann sezerniert.

Der Abbau der Proteoglykane erfolgt **extrazellulär durch sezernierte Proteasen** (Serin- und Matrix-Metallo-Proteinasen) sowie **intrazellulär nach Endozytose durch saure Hydrolasen in den Lysosomen**.

Glykosaminoglykane und Proteoglykane kommen im Körper an vielen Stellen vor und erfüllen verschiedene Funktionen (s. auch Tab. Häufige Proteoglykane) wie

- **Biophysikalische Funktion**, Zellen zu verbinden und ihnen eine mechanisch stabile Form zu geben
- **Filterung** und **Konzentrierung** von Molekülen. So werden durch das Proteoglykan **Perlecan** in der Basalmembran des Nierenglomerulums Moleküle aufgrund ihrer Größe und Ladungsdichte aus dem Blut gefiltert.
- **Steuerung von Embryogenese**, **Signalweiterleitung** und **Umbauaktivität**. Das im Körper ubiquitär vorkommende Glykosaminoglykan **Hyaluronsäure** stellt in der Embryonalphase eine „Füllmasse" dar. Diese Füllmasse definiert Räume, in welche dann Zellen einwandern, um Gewebe zu bilden. **Proteoglykane** steuern die erhöhte Umbauaktivität des Bindegewebes während Wachstum und Wundheilung.
- **Regulation von Aufbau und Abbau der extrazellulären Matrix**.

Mukopolysaccharidspeicherkrankheiten: Mukopolysaccharidspeicherkrankheiten sind sehr selten und werden **rezessiv vererbt**. Meist ist aufgrund eines Enzymmangels der **Abbau der Glykosaminoglykane in den Lysosomen gestört**. Es resultiert eine vermehrte Speicherung nichtabbaubarer Zwischenprodukte der Glykosaminoglykane in den Lysosomen. Beim Morbus Hurler (Mukopolysaccharidose Typ I) fehlt z. B. die saure Hydrolase α-L-Iduronidase. Die Proteoglykane mit den Mukopolysaccharid- bzw. Glykosaminoglykan-Seitenketten Dermatan- und Heparansulfat enthalten α-Iduronsäure (s. Antwort zur Frage 52.3) und können daher nicht mehr abgebaut werden. Dermatan- und Heparansulfat reichern sich aufgrund ihres ubiquitären Vorkommens in den Lysosomen vieler Gewebe und Organe an und schädigen diese, z. B.:

- Knorpel- und Knochenschädigung führen zu **Skelettdeformitäten** und **verzögertem Wachstum**
- Herzklappenschädigungen führen zu **Klappeninsuffizienzen** (Herzgeräusch)
- ZNS-Schädigungen führen zu **verzögerter geistiger Entwicklung**.

Sie werden auch im Urin ausgeschieden (s. Fallbeispiel). Neben einer symptomatischen Therapie kann das fehlende Enzym regelmäßig intravenös verabreicht werden (Enzymersatztherapie). Die Lebenserwartung von Kindern mit Morbus Hurler überschreitet selten das 8. Lebensjahr.

ZUSATZTHEMEN FÜR LERNGRUPPEN

Glykolipide

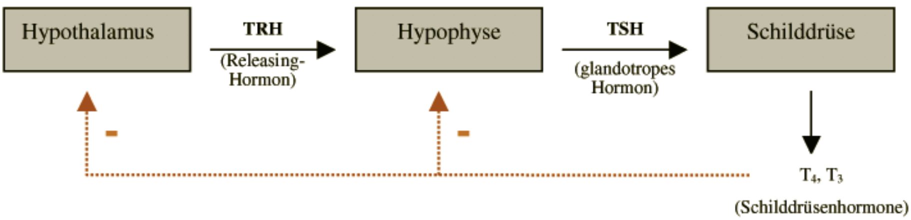
Kollagenstoffwechsel

Nichtkollagene Glykoproteine

→ Fall 52 Seite 52

53.1 Beschreiben Sie die hypothalomo-hypophysäre Regulation der Schilddrüsenhormone (T_3 und T_4)!

- **TRH** (Thyreotropin Releasing Hormon, Thyreoliberin) aus dem Hypothalamus stimuliert in der Hypophyse die Sekretion von **TSH** (thyroideastimulierendes Hormon, Thyreotropin).
- TSH stimuliert in der Schilddrüse die Freisetzung von $\mathbf{T_3}$ (Trijodthyronin) und $\mathbf{T_4}$ (Thyroxin, Tetrajodthyronin).
- T_3 und T_4 bremsen die TRH- und TSH-Freisetzung (negative Rückkopplung).

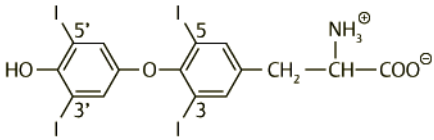


53.2 Auf welche Weise erfolgt die schrittweise Synthese von T_3 und T_4 in der Schilddrüse?

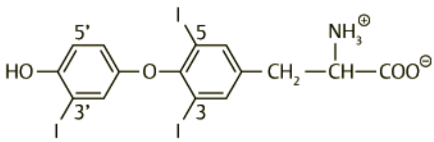
- Schilddrüsenhormone werden aus Jod und Tyrosylresten in der Schilddrüse gebildet
  - Tyrosylreste kommen im Protein **Thyreoglobulin** häufig vor.
  - Durch **TSH** wird die Aufnahme von Jodid in die Schilddrüse gefördert; Jodid wird durch das Enzym **Peroxidase** in elementares Jod umgewandelt.
- Jod wird mit den Tyrosylresten im Thyreoglobulin verknüpft, es entstehen Monojodthyrosin (MJT) und Dijodthyrosin (DJT).
- Durch intramolekulare Kopplung von MJT und DJT entstehen Schilddrüsenhormone, dabei wird der jodierte Phenolring des einen jodierten Tyrosylrestes auf einen anderen übertragen:
  - Wird ein DJT auf ein weiteres DJT übertragen, so entsteht das Hauptprodukt der Schilddrüse Thyroxin ($2 + 2 = 4 \rightarrow T_4$).
  - Wird ein MJT auf ein DJT übertragen, so entsteht Trijodthyronin ($1 + 2 = 3 \rightarrow T_3$).
  - [Wird eine DJT auf ein MJT übertragen, so entsteht reverses (inaktives) Trijodthyronin ($2 + 1 = 3 \rightarrow rT_3$).]
- Schilddrüsenhormone werden gebunden an Thyreoglobulin im Kolloid gespeichert.

53.3 Wie werden Schilddüsenhormone freigesetzt? Wie erfolgt ihr Transport im Blut, und wie entfalten sie ihre Wirkung?

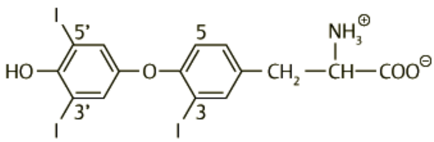
- Durch TSH wird die Schilddrüse zur Freisetzung von T_3 und T_4 angeregt; dazu wird
  - das Thyreoglobulin in den Thyreozyten aufgenommen,
  - in den Lysosomen der Thyreozyten wird das Thyreoglobulin zerlegt,



Thyroxin, T_4



Trijodthyronin, T_3



reverses T_3

→ Fall 53 Seite 53

- und die Schilddrüsenhormone werden freigesetzt und an das Blut abgegeben.

- Mit Hilfe der Transportproteine **TBG (thyroxinbindendes Globulin)**, Präalbumin oder Albumin werden die Schilddüsenhormone zu den Zielzellen befördert.
- Durch Dejodierung von T_4 an der Position 5' durch 5'-Dejodasen wird ein großer Teil des T_4 extrathyreoidal (v. a. in der Leber) in das biologisch aktivere T_3 umgewandelt.
- Schilddrüsenhormone sind lipophil und können daher die Membran ihrer Zielzellen durchdringen. Dort binden sie an einen intrazellulären Rezeptor mit Zinkfingerdomäne; der Rezeptor-Hormon-Komplex lagert sich mit einem zweiten hormongebundenen Rezeptor zusammen (Dimerisierung) und bindet an die DNA. Dort wirkt der Komplex auf die Transkription verschiedener Gene ein.

53.4 Nennen Sie die zentralen Wirkungen der Schilddrüsenhormone!

- Steigerung des Grundumsatzes durch vermehrte Expression der Na^+/K^+-ATPase
- Ein Teil der Energie bei ATP-Spaltung wird als Wärme frei (Wärmebildung)
- Aktivierung von Glukoneogenese, Glykogenolyse und Liponeogenese
- Erhöhung des Serum-Cholesterinspiegels
- Vermehrte Synthese von Wachstumshormon
- Zunahme der β_1-Rezeptorendichte am Herzen, positiv chronotroper Effekt
- Reifung und Entwicklung des Nervensystems

53.5 Welche Ursache liegt einer Struma in den meisten Fällen zugrunde?

- Zu **geringe Jodzufuhr mit der Nahrung** (sog. Jodmangelstruma)
- Durch den Jodmangel werden zu wenig Schilddrüsenhormone produziert → es fehlt die negative Rückkopplung auf die TRH- und TSH-Freisetzung → verstärkte TSH-Ausschüttung → TSH fördert Durchblutung und Wachstum der Schilddrüse → Schilddrüsenvergrößerung (Struma)

Kommentar

Schilddrüsenhormone: Die Schilddrüse ist eine untergeordnete Hormondrüse, die unter dem Einfluss von Hypothalamus und Hypophyse steht (s. Antwort zur Frage 53.1). Hauptprodukt der Schilddrüse ist $\mathbf{T_4}$. Da die stärker wirksame Form der Schilddrüsenhormone T_3 ist, wird T_4 zu einem großen Teil in T_3 umgewandelt. Katalysiert wird diese Umwandlung durch das Enzym Dejodase. Wird ein Jodatom am „falschen" Ring des T_4 abgespalten, so entsteht das biologisch inaktive reverse T_3 (rT_3).

Im Plasma wird T_4 zu **über 99 % an Plasmaproteine** gebunden transportiert. Nur **freie** Schilddrüsenhormone (fT_4, fT_3) sind **biologisch aktiv**, die gebundene Form stellt also auch eine Art „Speicherform" da.

Die Inaktivierung der Schilddrüsenhormone erfolgt durch weitere Dejodierung und Kopplung an Glukuron- oder Schwefelsäure. Anschließend können sie über den Urin ausgeschieden werden.

Schilddrüsenerkrankungen: Schilddrüsenerkrankungen zählen neben dem Diabetes mellitus zu den häufigsten endokrinen Erkrankungen.

Eine Überfunktion der Schilddrüse (**Hyperthyreose**) kann Folge einer autonomen Schilddrüsenhormonproduktion (z. B. autonomes Adenom), einer Autoimmunerkrankung (z. B. Morbus Basedow), einer Schilddrüsenentzündung oder einer hohen exogenen Schilddrüsenhormonzufuhr sein. Durch die Hyperthyreose sind die Stoffwechselvorgänge und der Grundumsatz erhöht, die Patienten leiden unter Unruhe und Nervosität, Gewichtsverlust, erhöhter Körpertemperatur und Tachykardie. Therapeutisch kommen operative Therapie, Radiojodtherapie oder Thyreostatika (Medikamente, die die Produktion oder die Abgabe von Schilddrüsenhormonen hemmen) zum Einsatz.

Eine Unterfunktion der Schilddrüse wird als **Hypothyreose** bezeichnet. Neben Erkrankungen oder Fehlentwicklungen der Schilddrüse ist die häufigste Ursache für eine Hypothyreose ein Jodmangel. Besonders schwer wirkt sich eine Hypothyreose im Kindesalter aus: Ohne Schilddrüsenhormone kann sich das Kind und insbesondere sein Nervensystem nicht richtig

➜ Fall 53 Seite 53

entwickeln. Ohne Hormonsubstitution führt die Hypothyreose zum Krankheitsbild Kretinismus, der durch Kleinwuchs und geistige Behinderung gekennzeichnet ist. Bei Erwachsenen, bei denen die ZNS-Entwicklung schon abgeschlossen ist, verlaufen die Stoffwechselvorgänge langsamer, Grundumsatz und Körpertemperatur sinken, die Patienten leiden unter Antriebslosigkeit, Kältegefühl, Bradykardie und Gewichtszunahme. Eine Schilddrüsenunterfunktion kann erfolgreich durch die Substitution von T_4 behandelt werden.

ZUSATZTHEMEN FÜR LERNGRUPPEN

Tyrosin als Ausgangssubstanz für Synthesen

Molekularer Wirkungsmechanismen lipophiler Hormone

Pathogenese von Autoimmunkrankheiten

54 Biotransformation

54.1 Beschreiben Sie die Biotransformation in der Leber!

- **Phase I** (**Umwandlungsreaktion**, ein träges Molekül wird reaktiv gemacht): Einführen von funktionellen Gruppen in unpolare Moleküle oder Umwandlung bereits vorhandener funktioneller Gruppen. Sehr häufig handelt es sich bei den Phase-I-Reaktionen um **Hydroxylierungen**, die durch cytochrom-P450-abhängige Monooxygenasen katalysiert werden (s. Antwort zur Frage 54.3). Andere Phase-I-Reaktionen sind:
  - hydrolytische Spaltung von Ethern, Estern und Peptiden
  - Oxidation (z. B. Dealkylierung, Epoxid-Bildung, Sulfoxid-Bildung, Desaminierung)
  - Reduktion von Carbonylverbindungen
  - Methylierung
- **Phase II** (**Konjugationsreaktion**, Phase-I-Produkt wird für die Ausscheidung wasserlöslich gemacht): Durch Transferasen werden polare Substanzen an das Phase-I-Produkt gekoppelt. Dabei handelt es sich um
  - UDP-Glukuronsäure → Glukuronidierung
  - Phosphoadenosin-Phosphosulfat (PAPS) → Sulfatierung
  - Acetyl-CoA → Acetylierung
  - Glycin, Taurin, Glutamin → Kopplung an Carboxylgruppen
- Beispiele:
  - Hydroxylierung und Sulfatierung:

$$R\text{-}CH_3 \xrightarrow{\text{Phase I Hydroxylierung}} R\text{-}CH_2\text{-}OH \xrightarrow{\text{Phase II Sulfatierung}} R\text{-}CH_2\text{-}O\text{-}SO_3^-$$

  - Dealkylierung und Glukuronidierung:

$$R\text{-}O\text{-}CH_3 \xrightarrow{\text{Phase II Dealkierung}} R\text{-}OH \xrightarrow{\text{Phase II Glukuronidierung}} R\text{-}O\text{-Glukuronsäure}$$

54.2 Wo findet der größte Teil der Biotransformationsreaktionen statt?

Im glatten endoplasmatischen Retikulum der Leber

54.3 Zeichnen Sie den Reaktionsmechanismus einer Reaktion durch eine Cytochrom-P450-Monooxygenase am Beispiel einer Hydroxylierung einer hydrophoben Substanz (R-H) auf!

$$R\text{-}H + O_2 + NADPH{+}H^+ \xrightarrow{\text{Monooxygenase}} R\text{-}OH + H_2O + NADP^+$$

Kommentar

Biotransformation: Durch Biotransformationsreaktionen werden **körperfremde apolare Stoffe wie Pharmaka unschädlich und ausscheidungsfähig** gemacht. Diesen Prozess bezeichnet man als **Entgiftung**. In seltenen Fällen kann ein Molekül durch Umwandlungsreaktionen biologische Aktivität erhalten oder toxischer als die Ausgangssubstanz werden (Giftung). Auch **körpereigene apolare Stoffe** (z. B. Bilirubin, Steroidhormone, Gallensäuren) werden durch Biotransformationsreaktionen umgewandelt und ausscheidungsfähig gemacht. Die Biotransformationsreaktionen finden zum

→ Fall 54 Seite 54

größten Teil im **glatten endoplasmatischen Retikulum der Leber** statt. Sie bestehen aus

- **Phase-I-Reaktion** (**Umwandlungsreaktion**), in denen reaktive Gruppen in die Substanzen eingefügt werden
- **Phase-II-Reaktion** (**Konjugationsreaktion**), in denen polare Moleküle an die reaktiven Gruppen der Phase-I-Produkte angefügt werden (s. Antwort zu Frage 54.1).

Erst dann können die Substanzen über Darm oder Nieren ausgeschieden werden.

Cytochrom-P450-abhängige Monooxygenasen: Die häufigste Phase-I-Reaktion der Biotransformation ist die **Hydroxylierung**. Sie wird durch cytochrom-P450-abhängige Monooxygenasen (Syn. **mischfunktionelle Oxygenasen**) katalysiert. Hierbei handelt es sich um eine der größten Enzymfamilien des menschlichen Organismus. Der Name ergibt sich aus einem Absorptionsmaximum von 450 nm, das CO-gebundenes Cytochrom P450 in vitro aufweist. Cytochrom-P450-abhängige Monooxygenasen sind in der Membran des **glatten endoplasmatischen Retikulums** verankert, kommen aber auch in **Mitochondrien** vor. Die Enzyme enthalten eine **Häm-Gruppe**, die oxidiert und reduziert werden kann.

Cytochrom-P450-abhängige Monooxygenasen **hydroxylieren Fremdstoffe** (Xenobiotika) und eine Reihe körpereigener Substanzen. Dazu benötigen sie molekularen **Sauerstoff** (O_2) und **NADPH+H$^+$**. Eines der beiden Sauerstoffatome übertragen die Enzyme auf das Substrat, das zweite Sauerstoffatom geht im Verlauf der Reaktion in Wasser über (s. Antwort zur Frage 54.3). Cytochrom-P450-abhängige Monooxygenasen sind auch am Ethanolabbau (sog. MEOS = mikrosomales ethanoloxidierendes System, s. Fall 64), an Epoxidierungen, Dealkylierungen, Desaminierungen und Entschwefelungen beteiligt.

Einige Medikamente (z. B. Beruhigungsmittel wie Barbiturate oder das Antibiotikum Rifampicin) können die Aktivität der cytochrom-P450-abhängigen Monooxygenasen **erhöhen**. Dies kann dazu führen, dass andere Medikamente stärker abgebaut werden. Diese müssen dann höher dosiert werden.

Paracetamol: Paracetamol ist ein Schmerzmittel (Analgetikum). Der genaue Wirkmechanismus ist nicht bekannt. Man nimmt aber an, dass es das Enzym Cyclooxygenase im ZNS hemmt (s. auch Fall 39). Es wird zur Behandlung von **leichten bis mittleren Schmerzen** eingesetzt und eignet sich zur **Fiebersenkung**. Es kann rektal als Zäpfchen verabreicht werden und wird daher häufig in der Pädiatrie eingesetzt. Hier ist v. a. auf die Dosierung zu achten, die sich nach Alter und Körpergewicht des Kindes richtet.

Bei Überdosierung kann es zur **Paracetamolvergiftung** kommen, die lebensbedrohlich ist. Es treten zuerst **gastrointestinale Symptome** auf (z. B. Bauchschmerzen, Übelkeit, Erbrechen, Durchfall), später kann es zum **Leberversagen** kommen. Ursache hierfür ist der Abbau von Paracetamol in der Leber. Der Großteil des Paracetamols wird in der Leber sulfatiert oder glukuronidiert und ausgeschieden. Ein kleinerer Anteil des Paracetamols wird jedoch durch cytochrom-P450-abhängige Monooxygenasen in ein reaktives Zwischenprodukt (N-Acetyl-p-Benzochinonimin) umgewandelt. Dieses kann durch Glutathion unschädlich gemacht werden. Bei Paracetamolüberdosierung ist der Glutathion-Pool der Leber erschöpft. Das reaktive N-Acetyl-p-Benzochinonimin bindet an Makromoleküle der Leberzelle und schädigt diese dadurch. Gegengift (Antidot) bei Paracetamolvergiftung ist **N-Acetylcystein**.

ZUSATZTHEMEN FÜR LERNGRUPPEN

Steroidhormonsynthese

Enzymklassifikation: Oxidoreduktasen

Ethanolabbau

Eikosanoide und Cyclooxygenasehemmer

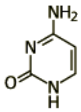
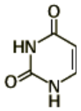
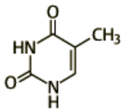
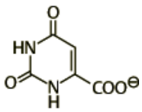
Gluthation

→ Fall 54 Seite 54

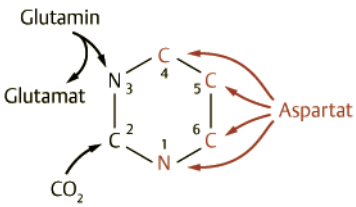
55 Synthese der Pyrimidinnukleotide

55.1 Welche häufigen Pyrimidinbasen kennen Sie? Nennen Sie deren Nukleoside und Nukleotide! Welche davon finden sich in DNA, RNA und im Syntheseweg?

Häufige Pyrimidinbasen, ihre Nukleoside und Nukleotide sowie ihr Vorkommen

Base	Formel	Nukleosid (Base + Ribose)	Nukleotid (Base + Ribose + Phosphat)	Vorkommen
Cytosin		Cytidin	Cytidinmonophosphat (CMP)	DNA, RNA, Synthese
Uracil		Uridin	Uridinmonophosphat (UMP)	RNA, Synthese
Thymin		Thymidin	Thymidinmonophosphat (TMP)	DNA, Synthese
Orotsäure		Orotidin	Orotidinmonophosphat (OMP)	Synthese

55.2 Zeichnen Sie einen Pyrimidinring! Zeigen Sie für die Ringatome, welchem Substrat der Pyrimidinsynthese es entstammt!



Pyrimidinring und Herkunft der Atome

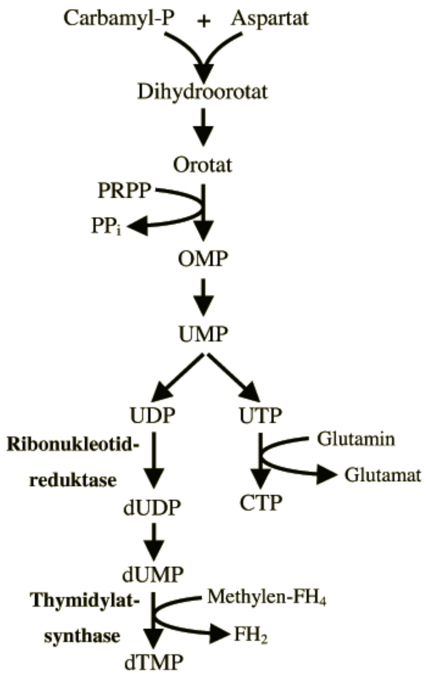
55.3 Wie erfolgt die Synthese der Pyrimidinnukleotide?

Zuerst erfolgt der Aufbau des Pyrimidinrings, danach wird dieser mit Ribose-5-Phosphat verknüpft.

- **Glutamin** reagiert mit **CO_2** zu **Carbamylphosphat** (Enzym: Carbamylphosphat-Synthetase II, CPS II)
- Kondensation von **Carbamylphosphat** und **Aspartat** unter Wasserabspaltung zur **Dihydroorotsäure** (= Dihydroorotat), die den Pyrimidinring enthält
- Dehydrierung von Dihydroorotsäure zur **Orotsäure** (= Orotat)
- **Orotsäure** wird N-glykosidisch mit **aktiviertem Ribose-5-Phosphat** (= Phosphoribosylpyrophosphat, PRPP) verknüpft; durch Abspaltung von Pyrophosphat (PP_i) entsteht das Nukleotid **Orotidinmonophosphat (OMP)**
- Durch Abspaltung von CO_2 entsteht aus OMP Uridinmonophosphat (**UMP**), welches Uracil als Base enthält. UMP wird zum Uridindiphosphat (**UDP**) phosphoryliert:
  - Reduktion der Ribose in UDP zu **Desoxyribose** (s. Antwort zur Frage 55.5) und Abspaltung einer Phosphatgruppe → es entsteht Desoxy-Uridinmonophosphat (**dUMP**) → Übertragung einer **Methylgruppe von der Methylen-Tetrahydrofolsäure** (Methylen-FH_4) auf den Pyrimidinring (Enzym: Thymidylat-Synthase) → es

→ Fall 55 Seite 55

entsteht Desoxy-Thymidinmonophosphat (**dTMP**), welches Thymin als Base enthält
– Phosphorylierung von **UDP** zur Triphosphatform Uridintriphoshat (**UTP**) → Bindung einer Aminogruppe aus Glutamin an den Pyrimidinring → es entsteht Cytidintriphosphat (**CTP**)

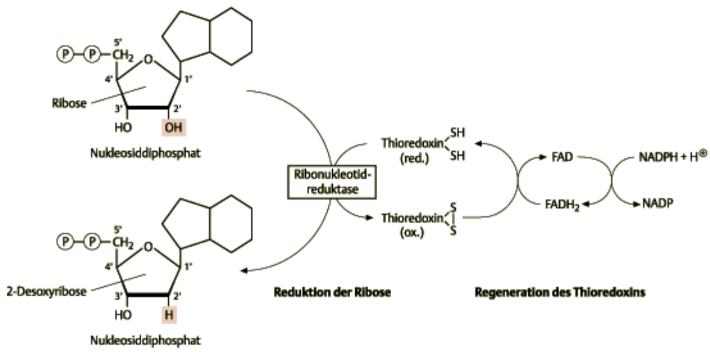


55.4 Welche Auswirkungen hat die Hemmung der Dihydrofolsäurereduktase auf die Pyrimidinsynthese?

- Die Dihydrofolsäurereduktase wandelt Dihydrofolsäure (FH_2) in Tetrahydrofolsäure (THF, FH_4), die aktive Form der Folsäure, um.
- Tetrahydrofolsäure ist in der Lage, verschiedene C_1-Einheiten (z. B. Methylengruppe $=CH_2$) aufzunehmen und mit Hilfe von Enzymen auf andere Moleküle zu übertragen (s. Fall 30).
- Folsäureantagonisten hemmen die Dihydrofolsäurereduktase, so dass aus Dihydrofolsäure nicht Tetrahydrofoläure entsteht. Ohne Tetrahydrofolsäure (hier: Methylen-Tetrahydrofolsäure, Methylen-FH_4) kann die Thymidylat-Synthase dUMP nicht zu dTMP methylieren (s. Antwort zur Frage 55.3). Es entsteht ein Mangel an Thyminnukleotiden, so dass die DNA-Synthese gestört wird.

55.5 Wie erfolgt die Umwandlung von Ribose in Desoxyribose, den Zucker der DNA?

- Die Umwandlung (Reduktion) der Ribose zu Desoxyribose erfolgt im Nukleotidverband immer auf Stufe der Nukleosid**di**phosphate (NDP), d. h. ADP, GDP, CDP und UDP werden zu den entsprechenden Desoxy-Nukleotiddiphosphaten (dNDP) dADP, dGDP, dCDP und dUDP umgewandelt. (dUDP wird in der DNA nicht benötigt und daher zu dUMP umgewandelt und dann weiter zu dTMP methyliert; s. Antwort zur Frage 55.4.).
- Das Enzym **Ribonukleotidreduktase** katalysiert diese Reaktion, an der als Reduktionsmittel das Protein **Thioredoxin** beteiligt ist. Thioredoxin enthält 2 SH-Gruppen.
- Mit Hilfe von Thioredoxin wird das Sauerstoffatom am C-Atom 2 der Ribose entfernt, so dass Desoxyribose entsteht. Thioredoxin wird dabei gleichzeitig oxidiert, d. h. es gibt die Wasserstoffatome der beiden SH-Gruppen ab. Sauerstoffatom und Wasserstoffatome verbinden sich, d. h. Wasser wird abgespalten.



Umwandlung von Ribose in Desoxyribose

→ Fall 55 Seite 55

- Thioredoxin muss nun wieder regeneriert, d. h. in die reduzierte Form überführt werden. Hierzu sind als Koenzyme NADPH+H^+ und $FADH_2$ erforderlich:
- Thioredoxin übernimmt dazu die beiden Wasserstoffatome vom $FADH_2$. Das entstandene FAD wird durch Aufnahme von 2 Wasserstoffatomen vom NADPH+H^+ wieder zu $FADH_2$ reduziert. NADP seinerseits kann im Pentosephosphatweg zu NADPH+H^+ reduziert werden.

Kommentar

Synthese der Pyrimidinnukleotide: Die Synthese der Pyrimidinnukleotide findet im **Zytosol** der Zellen statt. Sie beginnt mit dem Aufbau des Pyrimidinrings. Der fertige Ring wird mit aktiviertem Ribose-5-Phosphat (Phosphoribosylpyrophosphat, PRPP) verknüpft, so dass OMP (Orotidinmonophosphat) als erstes Pyrimidinnukleotid der Synthese entsteht. Durch weitere Reaktionen entstehen die Pyrimidinnukleotide Uridintriphosphat (UTP), Cytidintriphosphat (CTP) und Thymidinmonophosphat (dTMP), welches im Anschluss an die Synthese ebenfalls zum Triphosphat phosphoryliert wird (s. Antwort zur Frage 55.3).

Die Pyrimidinsynthese ist nicht so aufwendig wie die Purinsynthese. Dies könnte der Grund dafür sein, dass es für die Pyrimidine keinen eigenen Wiederverwertungsweg (Salvage Pathway) wie für die Purine gibt.

Regulation der Pyrimidinnukleotidsynthese: Das Enzym des ersten Schritts bei der Pyrimidinnukleotidsynthese, die **Carbamylphosphat-Synthetase II** (CPS II), wird durch **PRPP** aktiviert und durch **UTP** als Endprodukt der Synthese **gehemmt**.

Funktion der Pyrimidinnukleotide: Pyrimidinnukleotide sind in ihrer Nukleosidtriphosphatform (CTP, TTP, UTP) wegen ihrer zwei energiereichen Bindungen wichtige Substrate an vielen Stellen des Intermediärstoffwechsels, z. B.
- CTP und TTP sind **Bausteine der DNA**
- CTP und UTP sind **Bausteine der RNA**
- UTP aktiviert Glukose zu **UDP-Glukose**. UDP-Glukose wird für den **Glykogenaufbau** benötigt.
- UTP aktiviert Glukuronsäure zu **UDP-Glukuronsäure**. Glukuronsäure kann erst nach dieser Aktivierung an verschiedenen Reaktionen teilnehmen. So kann die aktivierte, polare Glukuronsäure im Rahmen der **Biotransformation** in der Leber an lipophile Fremdstoffe gekoppelt werden, um diese hydrophil und damit ausscheidungsfähig zu machen. Aktivierte Glukuronsäure wird auch für die Synthese der polaren wasserbindenden **Glykosaminoglykane** des Bindegewebes benötigt.
- CTP wird bei der Herstellung der **Glyzerophospholipide** benötigt. CTP aktiviert hierbei Cholin zu CDP-Cholin, welches mit Diacylglyzerin zu Phosphatidylcholin (**Lecithin**) reagieren kann.

Antimetabolite: Antimetabolite sind Stoffe, die als falsche Bausteine in DNA und RNA eingebaut werden oder den Einbau der richtigen Bausteine verhindern. Sie stören so die DNA- und RNA-Synthese und damit die Zellteilung und letztendlich das Zellwachstum. Antimetabolite gehören damit zu der großen Gruppe der Zytostatika. Sie werden damit v. a. zur Therapie von Krebserkrankungen eingesetzt.
Der Antimetabolit **5-Fluorouracil (5-FU)** setzt an zwei Stellen im Pyrimidinstoffwechsel an:
- Er kann an (Desoxy-)Ribose-5-Phosphat gekoppelt und dann aufgrund seiner Strukturähnlichkeit zu den Pyrimidinnukleotiden als falsches Nukleotid in DNA und RNA eingebaut werden. DNA und RNA sind dadurch nicht funktionstüchtig.
- Er kann mit Methylen-Tetrahydrofolsäure und Thymidylat-Synthetase einen stabilen Komplex bilden. Dadurch kann die Thymidylat-Synthetase dUMP nicht mehr zu dTMP methylieren. Es entstehen zu wenig Thyminnukleotide, so dass die DNA-Synthese gehemmt wird.

Der **Folsäureantagonist Methothrexat** (MTX) greift sowohl in den Pyrimidin- als auch in den Purinstoffwechsel ein. Durch Hemmung der Dihydrofolsäurereduktase kann keine aktive Folsäure (Tetrahydrofolsäure) entstehen. Die Übertragung von C_1-Einheiten durch die Tetrahydrofolsäure ist dadurch gestört:

➜ Fall 55 Seite 55

- Bei der Pyrimidinnukleotidsynthese kann dadurch kein Desoxythymidinphosphat (dTMP) entstehen (s. Antwort zur Frage 55.4).
- Bei der Purinnukleotidsynthese ist die Ringsynthese gestört. Zwei C-Atome des Purinrings werden nämlich von Formyl-Tetrahydrofolsäure bereitgestellt (Formylgruppe = -CHO) (s. Fall 37).

ZUSATZTHEMEN FÜR LERNGRUPPEN

Folsäure

Abbau der Pyrimidinnukleotide

Synthese und Abbau der Purinnukleotide

Andere Zytostatika (z. B. Alkylanzien) und Nebenwirkungen der Zytostatika

56 Sekundäre Hämostase (Blutgerinnung, plasmatische Gerinnung)

56.1 Welche Mechanismen wirken bei der physiologischen Hämostase (Blutstillung) zusammen?

Bei der Hämostase wirken mehrere Komponenten zusammen:

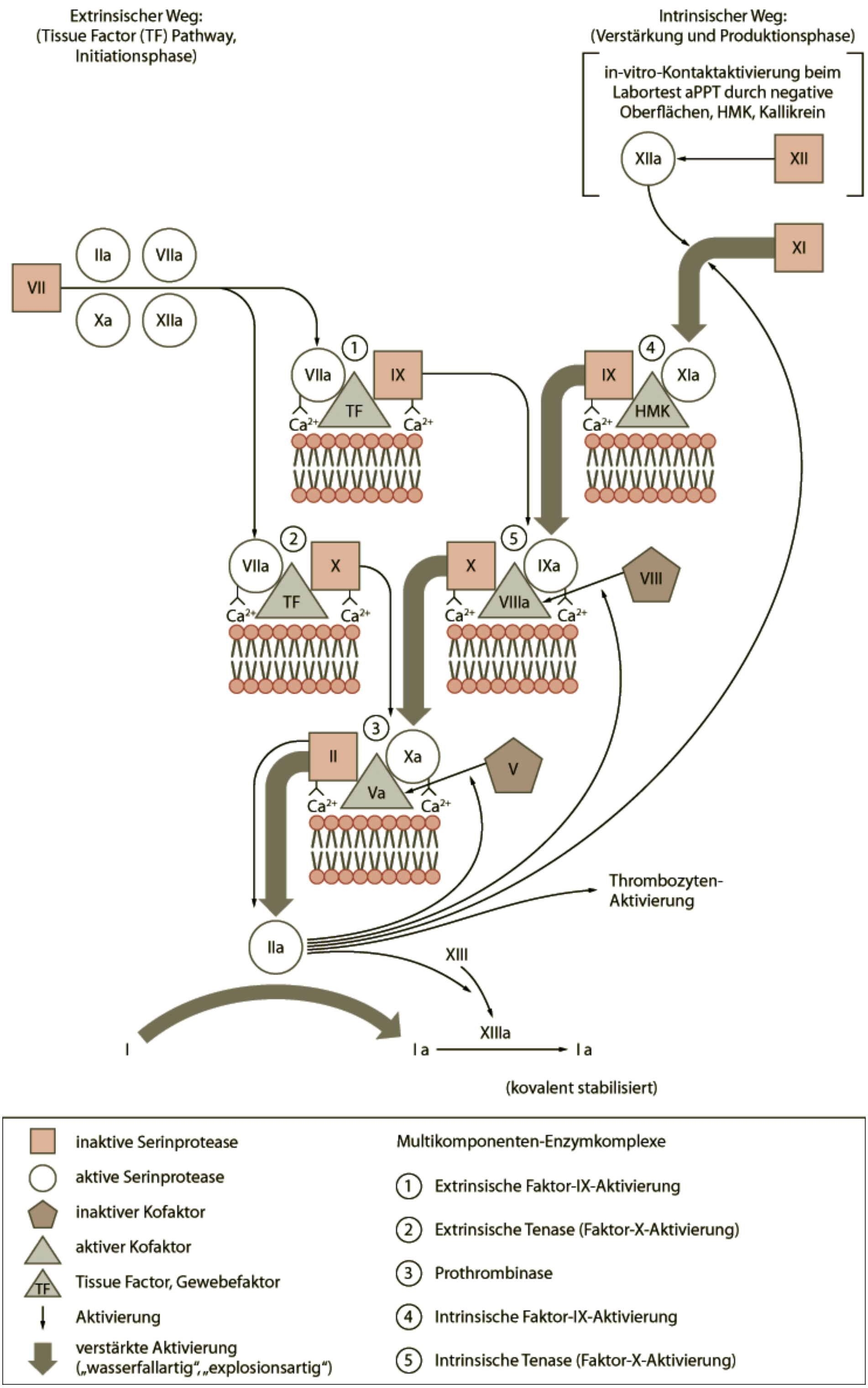
- **Verletztes Gefäß:** Gefäßkontraktion durch vasoaktive Substanzen wie Serotonin und Katecholamine (= Gefäßreaktion der primären Hämostase, s. Fall 29)
- **Thrombozyten:** bei Endotheldefekt Erkennen der subendothelialen Matrix mit darauffolgender Adhäsion an diese, Thrombozytenaggregation, -aktivierung und Freisetzung von proaggregatorischen Substanzen → Ziel ist die Bildung eines Thrombozytenthrombus (= Thrombozytenreaktion der primären Hämostase, s. Fall 29)
- **Blutgerinnung durch plasmatische Proteine** (Serinproteasen und Kofaktoren, s. Tab.): kaskadenartige Aktivierung der Gerinnungsfaktoren mit Ausbildung eines Fibrinnetzes zur Stabilisierung des Thrombozytenthrombus

56.2 Über welche Wege wird die plasmatische Gerinnung aktiviert? Erläutern Sie diese!

Zwei zusammenwirkende Wege aktivieren die plasmatische Gerinnung:

- **Extrinsischer Weg** (tissue factor pathway, Initiationsphase):
  - Aktivierung durch Präsentation von Gewebefaktor (TF, Tissue Factor) auf aktivierten Thrombozyten und im subendothelialen Gewebe
  - **Gewebefaktor** ist ein hochaffiner Rezeptor für Faktor VIIa (Faktor VII wird im Serum ständig in geringer Menge durch verschiedene Serinproteasen, [Ia, VIIa, Xa, XIIa] zu Faktor VIIa aktiviert.) → Bildung eines Gewebefaktor-Faktor-VIIa-Komplexes → an diesen lagert sich der Faktor X → es entsteht ein **extrinsischer Multikomponenten-Enzymkomplex** (extrinsische Tenase), der den aktivierten Faktoren Xa freisetzt. Zusätzlich kann sich auch der Faktor IX an den Gewebefaktor-Faktor-VIIa-Komplex anlagern, es wird der aktivierte Faktor IXa freigesetzt, der im intrinsischen Weg im Komplex mit Kofaktor VIIIa wiederum den Faktor X aktiviert (intrinsische Tenase).
  - Nachfolgend Bildung des **Prothrombinase-Komplex** aus Faktor Xa, Kofaktor Va und Prothrombin (II) → Bildung geringer Mengen von Thrombin (IIa), die noch keine ausreichende Fibrinbildung bewirken, sondern Faktor XI und die Kofaktoren V und VIII (also den intrinsischen Weg) aktivieren.
- **Intrinsischer Weg** (nachgeschaltete Produktionsphase):
  - Kontaktaktivierung von Faktor XII zu XIIa durch negativ geladene Oberflächen, HMK und Kallikrein (Dieser Vorgang scheint im Menschen von untergeordneter Bedeutung zu sein, spielt aber eine Rolle bei der Bestimmung der Gerinnungszeit aPTT im Labor.)
  - Im Organismus hingegen ist die Aktivierung von Faktor XI und den Kofaktoren (V und VIII) durch kleinen Mengen Thrombin (IIa) aus dem extrinsischen Weg wichtig.

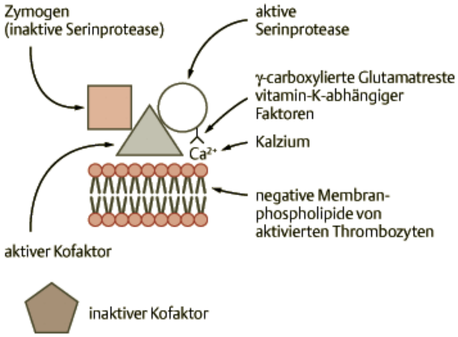
→ Fall 56 Seite 56



Plasmatische Gerinnung

➜ Fall 56 Seite 56

- Faktor XIa bildet einen Komplex mit hochmolekularem Kininogen (HMK) und aktiviert IX zu IXa.
- Faktor IXa lagert sich mit Kofaktor VIIIa zu einem Komplex, der X zu Xa aktiviert (intrinsische Tenase).
- Xa und Kofaktor Va binden Prothrombin (II) in einem Komplex (Prothrombinase), wodurch die Thrombinbildung (IIa) explosionsartig verstärkt wird.
- Thrombin kann nun große Mengen Fibrinogen (I) zu Fibrin (Ia) umsetzen.
- Durch Polymerisierung der Fibrin-Monomere entsteht ein Fibrinnetz, das durch die Transglutaminase (XIIIa) kovalent stabilisiert wird.



Aufbau eines Multikomponenten-Enzymkomplexes

56.3 Welcher Aktivierungsweg ist beim Patienten betroffen, und durch welchen Gerinnungstest wird er beurteilt?

- **Faktor VIII** (antihämophiler Faktor A) befindet sich in der Aktivierungskaskade des **intrinsischen Weges**.
- Durch die **aktivierte partielle Thromboplastinzeit (aPTT)** wird die Zeit von der Aktivierung des intrinsischen Systems bis zur Thrombusbildung gemessen.

56.4 Was ist Heparin, und wie beeinflusst es genau die plasmatische Gerinnung?

- **Heparin:**
  - Ist ein Gemisch aus unterschiedlich langen **Glukosaminoglykan**-Ketten, denen eine repetitive Disaccharideinheit aus Glukosamin und Uronsäure zugrunde liegt
  - Wird in körpereigenen Zellen wie Endothelzellen, Mastzellen und basophilen Granulozyten gebildet
  - Wird zur Prophylaxe und Therapie von Thrombosen parenteral (intravenös oder subkutan) eingesetzt
- **Wirkweise:** Heparin hemmt die Blutgerinnung, in dem es die Wirkung des körpereigenen Antithrombin beschleunigt. Antithrombin hemmt die Gerinnungsfaktoren IIa (Thrombin), IXa, Xa, XIa und XIIa durch Komplexbildung.

56.5 Wie wirken Protein C und Protein S?

- Von der Gefäßläsion zum benachbarten Endothel wegdiffundierendes Thrombin wird vom Membranprotein Thrombomodulin auf intakten Endothelzellen gebunden.
- Thrombomodulingebundenes Thrombin ist nicht mehr gerinnungsfördernd, sondern gerinnungshemmend, indem es Protein C zu APC (aktiviertes Protein C) aktiviert.
- Aktiviertes Protein C und Protein S formen einen Komplex, spalten die Kofaktoren Va und VIIIa und hemmen dadurch die Thrombin-Produktionsphase des intrinsischen Wegs und folglich auch die Fibrinbildung.
- So bleibt die Fibrinvernetzung lokal auf die Gefäßläsion begrenzt.

Kommentar

Primäre und sekundäre Hämostase (Überblick): Das Blut übernimmt viele wichtige Aufgaben im Körper, z.B. Gas- und Metabolitentransport sowie Immunabwehr. Durch die Hämostase soll ein größerer Blutverlust bei Verletzungen des Gefäßsystems vermieden werden. Sie besteht aus mehreren Komponenten (s. Antwort zur Frage 56.1):

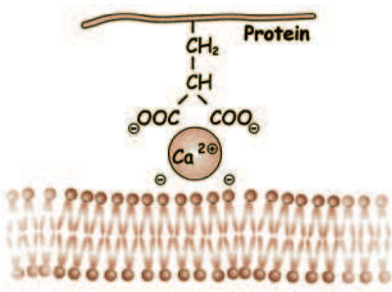
- Durch die **primäre Hämostase** wird die Blutung zunächst zum Stillstand gebracht, indem die Gefäßwand sich zusammenzieht (**Gefäßkontraktion**) und die Thrombozyten zu einem Gerinnsel (Thrombus) aggregieren (**Thrombozytenaggregation**) (s. Fall 29).
- Bei Nachlassen der Gefäßkontraktion würde die Wunde wieder zu bluten beginnen. Daher wird in der **sekundären Hämostase**

➜ Fall 56 Seite 56

(Syn. Blutgerinnung, plasmatische Gerinnung) die Wunde längerfristig verschlossen, in dem der Thrombozytenthrombus durch ein Fibrinnetz stabilisiert wird. An diesem Prozess sind viele verschiedene Proteine beteiligt, die sich kaskadenartig aktivieren (s. unten).

Wenn Bindegewebezellen den Gefäßdefekt dauerhaft verschlossen haben, sorgt die anschließende **Fibrinolyse** dafür, dass der gebildete Thrombus aus Fibrin und Thrombozyten wieder aufgelöst und das Gefäß wieder vollständig durchgängig wird.

Sekundäre Hämostase: An der sekundären Hämostase sind v. a. die in der Leber synthetisierten plasmatischen Gerinnungsfaktoren beteiligt, die mit römischen Ziffern durchnummeriert werden (s. Tab.). Gerinnungsfaktoren sind **Serinproteasen**, nichtenzymatische **Kofaktoren** sowie Fibrinogen und Faktor XIII/XIIIa.



γ-carboxylierte Glutamatreste von Proteinen binden an das Kalzium auf aktivierten Thrombozytenmembranen

An die Faktoren **II**, **VII**, **IX** und **X** sowie die gerinnungsbegrenzenden **Proteine C und S** wird vitamin-K-abhängig am γ-C-Atom eines Glutamats dieser Proteine eine weitere Carboxylgruppe angefügt (sog. **γ-Carboxylierung**, s. Fall 40). Durch Anfügen dieser zusätzlichen Carboxylgruppe sind die Proteine in der Lage an

Gerinnungsfaktoren

Faktor	Bezeichnung	Funktion (a = aktiviert)
I	Fibrinogen	Fibrin (Ia): Gerinnselbildung
II	Prothrombin	Thrombin (IIa): Serinprotease
III	Gewebefaktor, TF (Tissue-Faktor) (Gewebethromboplastin = TF + Phospholipide)	Präsentation auf Thrombozyten und im subendothelialen Gewebe Startpunkt des extrinsischen Wegs
(IV römische Bezifferung ungebräuchlich)	Kalzium	Kofaktor
V	Proaccelerin	Va: Kofaktor von X
(VI römische Bezifferung ungebräuchlich)	= aktivierter Faktor V (Va)	
VII	Prokonvertin	VIIa: Serinprotease im extrinsischen Weg
VIII	Antihämophiler Faktor A	VIIIa: Kofaktor von IXa
IX	Antihämophiler Faktor B, Christmas-Faktor	IXa: Serinprotease im intrinsischen Weg
X	Stuart-Prower-Faktor	Xa: Serinprotease des Prothrombinasekomplexes
XI	Plasma thromboplastin antecedent (PTA), Rosenthal-Faktor	XIa: Serinprotease, Startpunkt des intrinsischen Wegs in vivo
XII	Hageman-Faktor	XIIa: Serinprotease, aPTT-Test-Startpunkt in vitro-Aktivierung intrinsischer Weg
XIII	Fibrinstabilisierender Faktor	XIIIa: Transglutaminase, kovalente Verknüpfung der Fibrinpolymere durch Isopeptidbindungen zwischen Lysin- und Glutaminresten
HMK	Hochmolekulares Kininogen, Fitzgerald-Faktor	Kofaktor, beschleunigt Kontaktaktivierung von XII
Präkallikrein	Fletcher-Faktor	Kallikrein: Serinprotease, aktiviert XII
Protein C		APC (aktiviertes Protein C): Serinprotease, Faktor Va/VIIIa-Inaktivierung
Protein S	Kofaktor von APC	

➜ Fall 56 Seite 56

das Kalzium auf aktivierten Thrombozytenmembranen zu binden.

So reichern sich Komplexe aus Faktoren und Kofaktoren auf der Thrombozytenmembran an, um die Gerinnungsantwort am Ort der Gefäßläsion zu konzentrieren. Diese sog. **Multikomponenten-Enzymkomplexe** aktivieren sich kaskadenartig, woraus eine Verstärkung der Gerinnungsantwort resultiert. Ziel ist die Bildung von Thrombin, welches Fibrinogen zu Fibrin umwandelt. Es entsteht ein **Fibrinnetz**, das den Thrombozytenthrombus der primären Hämostase stabilisiert.

Zwei zusammenwirkende Wege aktivieren die plasmatische Gerinnung: Im **extrinsischen Weg** (**Initiationsphase**) werden initial geringe Mengen Thrombin bereitgestellt, die den **intrinsischen Weg** (**Produktionsphase**) mit nachfolgender Fibrinbildung aktivieren (s. Antwort zur Frage 56.2).

Regulation der Hämostase: Die Gerinnung wird durch verschiedene körpereigene **Inhibitoren** kontrolliert:

- **TFPI** (Tissue Factor Pathway Inhibitor) ist gefäßwandständig und mit Lipoproteinen assoziiert. Die Gerinnungsfaktoren werden im Serum ständig in geringer Menge aktiviert. Damit die Gerinnung mit der Gerinnungshemmung im Gleichgewicht bleibt, bildet TFPI einen Komplex mit Faktor VIIa, Xa sowie Gewebefaktor (Tissue Factor, TF) und verhindert so, dass geringste Mengen an Gewebefaktor einen Gerinnungsprozess auslösen.
- Der plasmatische Serinprotease-Inhibitor **Antithrombin** (alte Bezeichnung: Antithrombin III) bildet Komplexe mit den Faktoren IIa, IXa, Xa, XIa sowie XIIa und hemmt so die Gerinnung außerhalb des Thrombus.
- Heparin verstärkt die Wirkung von Antithrombin (s. Antwort zur Frage 56.4).
- Die Plasmaproteine **Protein C** und **Protein S** bewirken eine lokale Begrenzung der Gerinnung (s. Antwort zur Frage 56.5).

Hämophilie: Die **X-chromosomal vererbte** Hämophilie ist nach dem von-Willebrand-Jürgens-Syndrom (s. Fall 29) die häufigste erbliche Gerinnungsstörung mit einer Prävalenz von 1:10 000. Bei der **Hämophilie A** liegt ein **Mangel an Faktor VIII**, bei der selteneren **Hämophilie B** ein Mangel an **Faktor IX** vor. Je nach Restaktivität des Gerinnungsfaktors können verschiedene Schweregrade des Krankheitsbildes vorliegen. Die Patienten leiden unter **großflächigen Blutergüssen** (Hämatomen) nach Verletzungen. Bei geringer Faktoraktivität (<1 %) kommt es zu spontanen Muskel- und Gelenkblutungen mit Gefahr der Gelenksversteifung.

Bei einer leichten Hämophilie ist eine Therapie nach Bedarf angeraten. So sollte der Hämophilie-A-Patient aus dem Fallbeispiel vor Operationen oder bei auftretenden Blutungen Faktor VIII erhalten. Bei leichten Blutungen hilft die Gabe von Desmopressin (Vasopressin-Analogon), das die Freisetzung von im Endothel gespeicherten Faktoren VIII und von-Willebrand-Faktor bewirkt. Bei schwerer Hämophilie muss regelmäßig der fehlende Faktor substituiert werden, bei großen Blutverlusten müssen ggf. Bluttransfusionen erfolgen.

ZUSATZTHEMEN FÜR LERNGRUPPEN

Fibrinolyse

Vitamin-K-Antagonisten und Quickwert

→ Fall 56 Seite 56

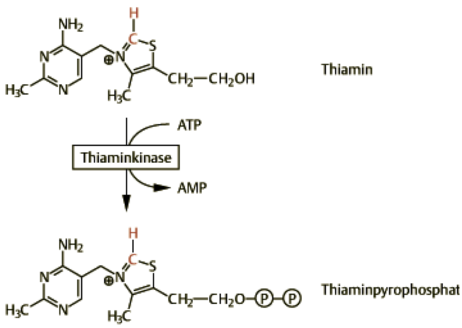
57.1 Geben Sie einen Überblick über alle hydrophilen Vitamine (Trivialname, aktive Form, Funktionen, Vorkommen)!

Übersicht über die hydrophilen Vitamine

Vitamin (Trivialname)	Aktive Form	Funktion(en)	Vorkommen
Vitamin B_1 (Thiamin)	Thiaminpyrophosphat	Übertragung von „aktivierten" Aldehyden bei dehydrierenden Decarboxylierungen (s. Kommentar)	Nüsse, Keime, Schweinefleisch
Vitamin B_2 (Riboflavin)	FAD, FMN	Wasserstoffübertragungen	Aal, Hefe, Käse, Hühnerbrust, Milch
Niacin	NAD^+, $NADP^+$	Wasserstoffübertragungen	Nüsse, Fleisch, Fisch, Synthese aus Tryptohan
Vitamin B_6 (Pyridoxin)	Pyridoxalphosphat	Transaminierungen, Decarboxylierungen	Leber, Fisch, Erbsen, Walnuss, Bierhefe
Vitamin B_{12} (Cobalamin)	5'-Desoxyadenosylcobalamin Methylcobalamin	C-C-Umlagerungen, C_1-Übertragungen	Fisch, Fleisch, Synthese durch Darmbakterien
Folsäure	Tetrahydrofolsäure	C_1-Übertragungen	Frisches grünes Gemüse, z. T. Synthese durch Darmbakterien
Pantothensäure	CoA, Phosphopantethein	Übertragungen von Fettsäureresten	Eier, Fleisch, Erdnuss
Vitamin C (Ascorbinsäure)	Ascorbinsäure	Redoxsystem, Hydroxylierung	Obst, Gemüse
Vitamin H (Biotin)	Biocytin	Carboxylierungen	Synthese durch Darmbakterien

57.2 Wie ist Vitamin B_1 aufgebaut? Wie wird es in die aktive Form überführt?

- Vitamin B_1 (Thiamin) besteht aus einem Pyrimidinring und einem Thiazolring, die über eine Methylenbrücke miteinander verbunden sind.
- Vitamin B_1 wird durch eine ATP-abhängige Thiaminkinase in seine aktive Form Thiaminpyrophosphat (TPP) umgewandelt (s. Abb.).



Umwandlung von Thiamin in Thiaminpyrophosphat (TPP) (Die für die Koenzymfunktion des Vitamin B_1 wichtige Gruppe ist die in der Abbildung farbig markierte CH-Gruppe des Thiazolrings, auf die reversibel Substrate [Aldehydgruppen] übertragen werden können.)

57.3 Welche Funktionen erfüllt Vitamin B_1?

Thiaminpyrophosphat (TPP) ist Koenzym der

- **Pyruvatdedydrogenase** (PDH) bei der Umwandlung von Pyruvat in Acetyl-CoA und CO_2, Acetyl-CoA wird in den Zitratzyklus eingeschleust (s. Kommentar)
- **α-Ketoglutaratdehydrogenase** bei der Umwandlung von α-Ketoglutarat zu Succinyl-CoA und CO_2 (Reaktion im Zitratzyklus)
- **Transketolase**, die zwischen 2 Pentosen (C_5-Körper) einen C_2-Körper verschiebt, und zwar von der Ketose Xylulose-5-Phosphat auf die Aldose Ribose-5-Phosphat; es entstehen der C_3-Körper Glycerinaldehyd-3-Phosphat und der C_7-Körper Sedoheptulose-7-Phosphat (Reaktion im Pentosephosphatweg)

➜ Fall 57 Seite 57

57.4 Wie heißt die klassische Vitamin-B_1-Mangelerkrankung?

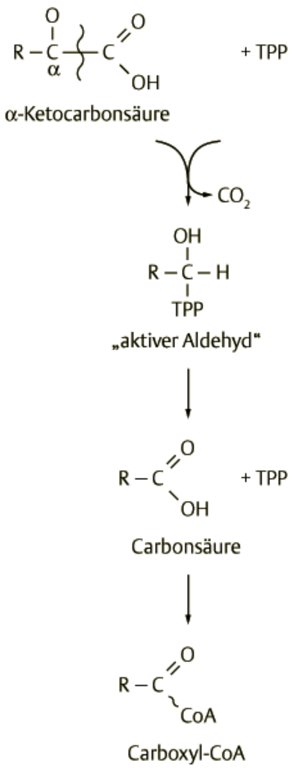
Beriberi

Kommentar

Vitamin B_1: Zur Struktur und aktiven Form s. Antwort zur Frage 57.2. Das **wasserlösliche** Vitamin B_1 findet sich sowohl in **pflanzlichen als auch tierischen Produkten**, v. a. in Nüssen, Keimen und Schweinefleisch. Es wird im Jejunum durch aktive Transportprozesse aufgenommen, in Darm oder Leber zu Thiaminpyrophosphat (TPP) aktiviert und dann allen Körperzellen zur Verfügung gestellt. TPP ist als Koenzym von **Pyruvatdedydrogenase** (PDH) und **α-Ketoglutaratdehydrogenase** an **Decarboxylierungen von α-Ketocarbonsäuren** beteiligt.

α-Ketocarbonsäuren (z. B. Pyruvat, α-Ketoglutarat) tragen am α-C-Atom eine Ketogruppe. Nach Zusammenlagerung von TPP und α-Ketocarbonsäuren wird diese decarboxyliert. Durch Protonierung entsteht aus dem verbleibenden Rest ein „aktiver" Aldehyd. Dieser wird zur Carbonsäure oxidiert. Diese wird auf das Koenzym Liponamid übertragen. Im weiteren Verlauf der Reaktion entsteht ein Carboxyl-CoA.

Außerdem ist TPP Koenzym der **Transketolase** des Pentosephosphatwegs (s. Antwort zur Frage 57.3).



Decarboxylierungsreaktion mit Koenzym TPP

Vitamin-B_1-Mangel: Ein Vitamin-B_1-Mangel manifestiert sich klassischerweise als **Beriberi-Krankheit** (s. Fall 51). Diese tritt v. a. in ostasiatischen Ländern auf, in denen viel geschälter (polierter) Reis gegessen wird. Durch das Schälen geht ein Großteil des Vitamin B_1, das in den Keimanlagen enthalten ist, verloren. Durch den Vitamin-B_1-Mangel sind Pyruvat-Dehydrogenase und α-Ketoglutarat-Dehydrogenase in ihrer Funktion eingeschränkt:

- Pyruvat entsteht v. a. beim Glukoseabbau und wird normalerweise durch die Pyruvat-Dehydrogenase in Acetyl-CoA umgewandelt. Acetyl-CoA wird in den Zitratzyklus eingespeist und u. a. zur Energiegewinnung (ATP) genutzt. Ist die Pyruvatdehydrogenase funktionsuntüchtig, kann Pyruvat nicht ausreichend in Acetyl-CoA umgewandelt und damit in den Zitratzyklus eingespeist werden. Dadurch entsteht zu wenig Energie in Form von ATP. Letztendlich ist die Glukoseausnutzung ineffizient.
- Ist die α-Ketoglutarat-Dehydrogenase im Zitratzyklus nicht ausreichend funktionstüchtig, kann α-Ketoglutarat nicht in ausreichendem Maße in Succinyl-CoA umgewandelt werden. Dies führt ebenfalls zu einem unzureichenden Abbau von Acetyl-CoA und damit Energiemangel. Zusätzlich staut sich α-Ketoglutarat aufgrund der eingeschränkten Aktivität der α-Ketoglutarat-Dehydrogenase an. Dies führt zu einer Zellschädigung.

→ Fall 57 Seite 57

Energiemangel durch unzureichende Glukoseverwertung betrifft v. a. Gewebe mit hohem Glukoseumsatz, also v. a. Nervensystem, Herz- und Skelettmuskel. Hieraus resultieren die Symptome: **neurologische Störungen**, **Herzfunktionsstörungen** und **Skelettmuskelschwund**.

In Westeuropa ist die Beriberi-Krankheit selten. Allerdings tritt bei **Alkoholikern** häufig ein Vitamin-B_1-Mangel auf. Ursache ist hier aber eine unzureichende Ernährung. Es entwickeln sich v. a. neurologische Störungen. Die schlimmste Manifestationsform ist die **Wernicke-Enzephalopathie** mit den typischen Symptomen Augenmuskellähmungen, Nystagmus, Koordinationsstörungen und Desorientiertheit (s. Fallbeispiel). Die Erkrankung kann zum Koma und Tod führen.

ZUSATZTHEMEN FÜR LERNGRUPPEN

Zitratzyklus

Pentosephosphatweg

Herkunft und Aufgaben von Acetyl-CoA

Weitere wasserlösliche Vitamine (z. B. Vitamin B_2 und B_6, Pantothensäure, Vitamin C, Biotin)

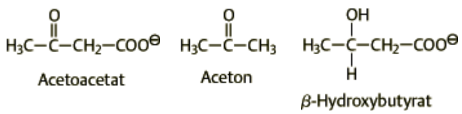
58 Ketonkörper

58.1 In welchen Stoffwechselsituationen bildet die Leber vermehrt Ketonkörper?

- Bei Kohlenhydratmangel und dadurch niedrigem Insulinspiegel (s. Kommentar) im Hungerstoffwechsel
- Bei Insulinmangel (Diabetes mellitus)

58.2 Wie heißen die Ketonkörper, zeichnen Sie ihre Struktur auf!

- Acetoacetat (Acetessigsäure)
- Aceton
- β-Hydroxybutyrat (β-Hydroxybuttersäure)



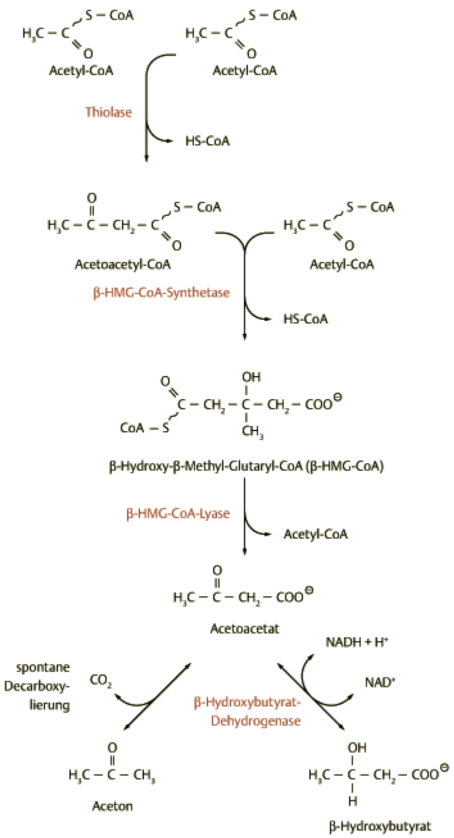
Ketonkörper

58.3 Warum und woraus werden Ketonkörper gebildet?

- Bei Kohlenhydratmangel der Zelle stellen Ketonkörper **Ersatzenergieträger** dar.
- Ketonkörper werden aus **Acetyl-CoA-Einheiten** zusammengesetzt, die aus der **β-Oxidation** der Fettsäuren stammen.

58.4 Beschreiben Sie den Ablauf der Ketogenese!

Ketogenese findet in den Mitochondrien der **Leber** statt:



Ketogenese

➜ Fall 58 Seite 58

- Umkehr der **Thiolase**-Reaktion der β-Oxidation: Acetyl-CoA + Acetyl-CoA → **Acetoacetyl-CoA**
- Eliminierung des **CoA von Acetoacetyl-CoA** durch
  - 1. Anlagerung eines Acetyl-CoA durch die **β-HMG-CoA-Synthetase** an Acetoacetyl-CoA; es entsteht β-Hydroxy-β-Methyl-Glutaryl-CoA (**β-HMG-CoA**)
  - 2. Abspaltung eines Acetyl-CoA durch die **β-HMG-CoA-Lyase** von β-HMG-CoA; es entstehen Acetyl-CoA + **Acetoacetat**
- **Acetoacetat**
  - wird in das Blutplasma abgegeben und decarboxyliert spontan zu **Aceton**, welches abgeatmet wird
  - oder wird noch vor Abgabe in das Blutplasma über eine **Dehydrogenase** in der Leberzelle zu **β-Hydroxybutyrat** reduziert, welches den Hauptanteil der Ketonkörper in Blut und Urin ausmacht

58.5 Beschreiben Sie den Hauptweg der Ketonkörper-Verwertung in den extrahepatischen Geweben!

Ketonkörper werden v. a. in den **Mitochondrien** von Muskelzellen verwertet:

- Oxidation von **β-Hydroxybutyrat** zu **Acetoacetat** (Dabei entstehendes **NADH+H$^+$** wird in die **Atmungskette** eingeschleust.)
- Aktivierung von Acetoacetat mit Coenzym A durch die **Transferase**-Reaktion: Succinyl-CoA + Acetoacetat → Succinat + **Acetoacetyl-CoA**
- Spaltung von Acetoacetyl-CoA in der **Thiolase**-Reaktion zu **2 Acetyl-CoA**
- Acetyl-CoA liefert über **Zitratzyklus** und **Atmungskette** Energie.

58.6 Wie entstand die Ketoazidose bei der Patientin aus dem Fall?

- Bei Diabetes mellitus Typ I werden durch autoimmune Prozesse die insulinproduzierenden **β-Zellen** der Langerhans-Inseln des Pankreas zerstört. Dies führt zu **absolutem Insulinmangel**.
- Fehlt das antilipolytisch wirkende und anabole Hormon Insulin, kommt es zu **gesteigerter Lipolyse**.
- Die Leber wird mit **freien Fettsäuren** überflutet, die durch **gesteigerte β-Oxidation** abgebaut werden. Dies führt zu einer erhöhten Konzentration von **Acetyl-CoA** mit in der Folge **gesteigerter Ketogenese**.
- Die erhöhte Konzentration der **sauren** Ketonkörper **Acetessigsäure** (Acetoacetat) und **β-Hydroxybuttersäure** (β-Hydroxybutyrat) in Blut und Urin führt zu pH-Wert-Erniedrigung. Man spricht in diesem Fall von **Ketoazidose**.

Kommentar

Stoffwechselsituation bei Ketogenese: Insulin reguliert den Stoffwechsel von Kohlenhydraten (v. a. Glukose), Proteinen und Fetten und somit indirekt auch die Ketogenese der Leber. Als anaboles Hormon fördert Insulin neben der Glukoseverwertung auch den Proteinaufbau und die Lipogenese aus Kohlenhydraten.

Bei ansteigendem Glukosespiegel geben die β-Zellen des Pankreas **Insulin** ab (s. Fall 1). Insulin stellt dann den Stoffwechsel der Gewebe und Organe auf die Aufnahme und Verarbeitung der Glukose ein. Muskelzellen bauen beispielsweise unter Insulineinfluss den GLUT4-Transporter in ihre Zellmembran ein, um sich mit Glukose zu versorgen.

Im **Hungerstoffwechsel** fehlen die Kohlenhydrate als Hauptenergieträger unserer Nahrung. Viele extrahepatische Gewebe (v. a. Muskelgewebe) müssen dann mit **Ketonkörpern** als **Ersatzenergieträger** von der Leber versorgt werden. Durch den Glukosemangel wird auch wenig Insulin ausgeschüttet. Durch den Insulinmangel kommt es zu Proteinabbau und Lipolyse. Die Lipolyse bewirkt ein gesteigertes Angebot an freien Fettsäuren, die in der Leber durch **β-Oxidation** zu **Acetyl-CoA** abgebaut werden (s. Fall 38). Die Leber schleust Acetyl-CoA in ihren Zitratzykus ein und gewinnt dadurch ausreichend ATP für den Eigenbedarf. Überschüssiges Acetyl-CoA wird durch die mitochondriale Ketogenese der Leber zu den Ketonkörpern **Acetoacetat**, **Aceton** und **β-Hydroxybutyrat** umgesetzt (s. Antwort zur Frage 58.4). Die Ketonkörper werden über den Blutweg zu den Organen transportiert. Damit die extrahepatischen Gewebe die Ketonkörper nutzen können, muss Acetoacetat mit **Coenzym A** wieder aktiviert werden. Neben dem Hauptweg

→ Fall 58 Seite 58

durch die **Transferase**-Reaktion (s. Antwort zur Frage 58.5) kann Acetoacetat zu einem kleineren Anteil auch direkt über die ATP-abhängige **Acetoacetat-Thiokinase** zu Acetoacetyl-CoA aktiviert werden. Nun wird Acetoacetyl-CoA in zwei Acetyl-CoA-Einheiten gespalten und zum **Energiegewinn** in den Zitratzyklus eingeschleust.

Pathogenese und Klinik des ketoazidotischen Coma diabeticum: Beim **Diabetes mellitus Typ I** liegt ein **absoluter Insulinmangel** durch eine fortgeschrittene autoimmune Zerstörung der β-Zellen des Pankreas vor. Es resultiert eine Glukoseverwertungsstörung, so dass der Blutglukosespiegel ansteigt. Obwohl also genügend bzw. sogar zuviel Blutglukose vorliegt, fehlt das Insulinsignal, so dass es zu **Lipolyse** und **Ketogenese** kommt. Da Acetessigsäure und β-Hydroxybuttersäure saure Carboxylgruppen enthalten, entsteht eine **Ketoazidose** (s. Antwort zur Frage 58.6). Die vertieften Atemzüge (sog. Kussmaul-Atmung, s. Fallbeispiel) sind ein Mechanismus des Körpers, um die Azidose durch Abatmen von Säureäquivalenten in Form von CO_2 zu kompensieren. Dies führt zur Abnahme des pCO_2. Die erhöhte Ketonköperkonzentration im Blut (**Ketonämie**) führt zu einer Ausscheidung von Ketonkörpern im Urin (**Ketonurie**). Die gesteigerte Ausscheidung der **Ketonkörper-Anionen** (Acetoacetat und β-Hydroxybutyrat) im Harn bewirkt eine vermehrte Ausscheidung von **Kationen** (Na^+, K^+).

Durch den Insulinmangel kommt es auch zum **Proteinabbau**. Die dabei freigesetzten glukoplastischen Aminosäuren führen in der Leber zu einer verstärkten Glukoneogenese, so dass der ohnehin schon zu hohe Blutglukosespiegel weiter ansteigt.

Die hohe Konzentration gelöster Glukose verleiht dem Plasma eine hohe Osmolarität und führt zur intrazellulären **Dehydratation**, d. h. Wasser strömt aus den Zellen in das Plasma ein. Bei Überschreiten der Rückresorptionsschwelle von Glukose in der Niere kommt es zu Glukoseausscheidung mit dem Urin (Glukosurie).

Die osmotische Wirkung von Glukose im Urin führt zu einer verstärkten Diurese (Polyurie). Der Flüssigkeitsverlust kann bis zu 10 Litern täglich betragen und führt gleichzeitig auch zum **Elektrolytverlust**. Durch den Flüssigkeitsverlust (Volumenmangel) kann sich ein **hypovolämischer Schock** entwickeln: Blutdruck und periphere Durchblutung werden vermindert. Das dadurch verringerte Sauerstoffangebot an die Gewebe führt zu Funktionseinschränkungen der Organe. Azidose, intrazelluläre Dehydratation, Elektrolytstörungen und Sauerstoffmangel führen zu Übelkeit, Erbrechen und einer Hirnfunktionsstörung (Schläfrigkeit bis Koma).

Unter Intensivüberwachung von Atmung und Herz-Kreislauf muss ein ausreichender Flüssigkeits-, Insulin- und Elektrolytersatz vorgenommen werden. Unbehandelt endet diese Stoffwechselentgleisung tödlich.

ZUSATZTHEMEN FÜR LERNGRUPPEN

Säure-Base-Haushalt, metabolische versus respiratorische Azidose

Kalium und pH-Wert

Insulinwirkung

59 Glukoneogenese und Cori-Zyklus

59.1 In welcher Reaktion und zu welchem Zweck wird Laktat im anaeroben Stoffwechsel gebildet?

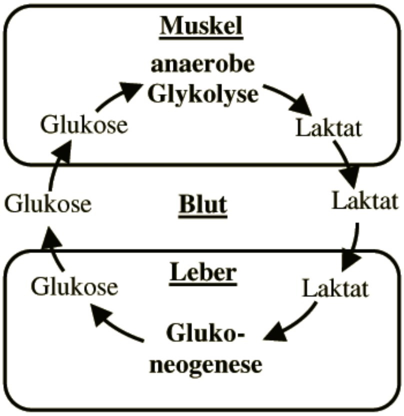
- **Sauerstoff** wird benötigt, um das in der Glykolyse entstandene Pyruvat über Pyruvatdehydrogenase-Reaktion, Zitratzyklus und Atmungskette weiter abzubauen. Dabei wird auch $NADH+H^+$ in der Atmungskette wieder zu NAD^+ regeneriert. **NAD^+** wird in der **Glykolyse** benötigt und ist dort Koenzym bei der **Glyzerinaldehydphosphatdehydrogenase**-Reaktion (s. Fall 27).
- Bei **Sauerstoffmangel** können Pyruvatdehydrogenase-Reaktion, Zitratzyklus und Atmungskette nicht ablaufen, dadurch kann auch kein NAD^+ auf diesem Wege entstehen. Um NAD^+ für die Glykolyse bereitzustellen, muss dieses anders gewonnen werden. Dies

→ Fall 59 Seite 59

erfolgt durch die **Laktatdehydrogenase-Reaktion**: Hierbei wird Pyruvat über die Laktatdehydrogenase (LDH) zu Laktat reduziert (hydriert), damit der Redoxpartner NADH+H^+ zu **NAD^+** oxidiert werden kann (s. Fall 27).

59.2 Über welchen Mechanismus kann Laktat dem Stoffwechsel wieder zur Verfügung gestellt werden? Erläutern Sie diesen kurz!

Das im Muskelgewebe anaerob gebildete Laktat kann ins Blut abgegeben werden, gelangt in die Leber und wird dort in der Glukoneogenese zu Glukose aufgebaut. Glukose wird wieder ins Blut abgegeben und gelangt zum Muskelgewebe und kann dort unter Energiegewinn erneut zu Laktat abgebaut werden. Den Kreislauf des Laktats zwischen Muskel und Leber bezeichnet man als **Cori-Zyklus**.



Cori-Zyklus

59.3 Erklären Sie den Ablauf der Glukoneogenese!

In der Glukoneogenese wird Glukose aus **kohlenhydratfreien Vorstufen** (Laktat, Glyzerin aus Triacylglyzerinen, glukoplastische Aminosäuren) aufgebaut. Die Glukoneogenese ist die **Umkehr** der größtenteils reversiblen **Glykolyse-Reaktionen** (nur die Umgehung von 3 energetisch irreversiblen Reaktionen wird durch 4 spezifische Glukoneogenese-Enzyme katalysiert):

- **Umgehung der Pyruvatkinase-Reaktion:**
  - Im Mitochondrium Umwandlung von Pyruvat durch die **Pyruvatcarboxylase** in Oxalacetat
  - Ausschleusung des Oxalacetats aus den Mitochondrium ins Zytosol über verschiedene Mechanismen (s. Antwort zur Frage 59.4)
  - Im Zytosol Abspaltung von CO_2 von Oxalacetat und Anlagerung von Phosphat durch die **PEP-Carboxykinase**; es entsteht das energiereiche Phosphoenolpyruvat (PEP).
- Umwandlung von Phosphoenolpyruvat durch Enzyme der Glykolyse (Enolase, Phosphoglyzeratmutase, Phoshphoglyzeratkinase, Glyzerinaldehydphosphatdehydrogenase; vgl. Fall 27) zu Glyzerinaldehyd-3-Phosphat
- Zusammenfügen von Glyzerinaldehyd-3-Phosphat und Dihydroxyacetonphosphat (entsteht aus Glyzerinaldehyd-3-Phosphat durch die Triosephosphatisomerase oder aus Glyzerin der Triacylglyzerine) durch die Aldolase A zu Fruktose-1,6-Bisphosphat
- **Umgehung der Phosphofruktokinase-Reaktion:** Umwandlung von Fruktose-1,6-Bisphosphat durch die **Frukose-1,6-Bisphosphatase** in Fruktose-6-Phosphat
- Isomerisierung von Fruktose-6-Phosphat durch eine Isomerase zu Glukose-6-Phosphat
- **Umgehung der Hexokinase-Reaktion:** im endoplasmatischen Retikulum Umwandlung von Glukose-6-Phosphat in Glukose durch die **Glukose-6-Phosphatase**

59.4 Wie gelangt Oxalacetat aus den Mitochondrien in das Zytosol, obwohl kein spezifischer Oxalacetat-Transporter in der inneren Mitochondrienmembran existiert?

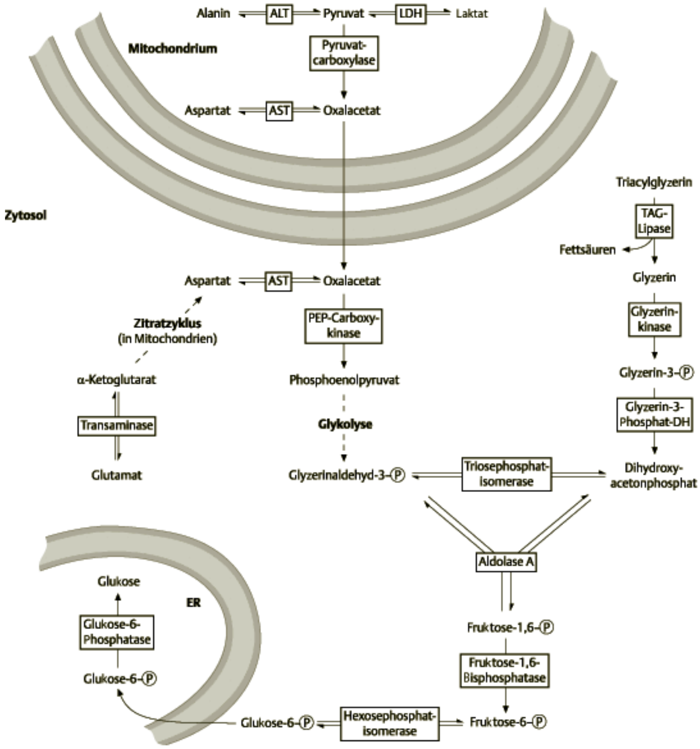
Oxalacetat wird in **Malat**, **Aspartat** oder **Zitrat** umgewandelt, für die Transporter in der inneren Mitochondrienmembran vorhanden sind. Im Zytosol erfolgt die Rückwandlung in Oxalacetat (s. Tab.).

Umwandlung von Oxalacetat zum Transport aus dem Mitochondrium ins Zytosol

Mitochondrium (Wandlung in Transportsubstrat)	Zytosol (Rückwandlung zu Oxalacetat)
NADH+H^+-abhängige Malatdehydrogenase-Reaktion: Oxalacetat → Malat	NAD^+-abhängige Malatdehydrogenase: Malat → Oxalacetat
PALP-abhängige Aspartataminotransferase (AST, GOT)-Reaktion: Oxalacetat → Aspartat	PALP-abhängige Aspartataminotransferase (AST, GOT)-Reaktion: Aspartat → Oxalacetat
Zitratsynthase-Reaktion: Oxalacetat + Acetyl-CoA → Zitrat	ATP-abhängige Zitratlyase-Reaktion: Zitrat → Oxalacetat + Acetyl-CoA

➜ Fall 59 Seite 59

Übersicht zur Glukoneogenese



Kommentar

Laktatmetabolismus: Bei Sauerstoffmangel oder fehlenden Mitochondrien tritt schnell ein NAD^+-Mangel im Zytosol auf, da über die sauerstoffabhängige Atmungskette in den Mitochondrien $NADH+H^+$ nicht mehr in NAD^+ umgewandelt werden kann. Durch den NAD^+-Mangel würde die Glykolyse und damit die ATP-Gewinnung zum Erliegen kommen und damit die Zelle absterben. Um dies zu verhindern, wird aus Pyruvat in der Laktatdehydrogenase-Reaktion Laktat generiert, dabei entsteht aus $NADH+H^+$ gleichzeitig NAD^+ (s. Antwort zur Frage 59.1).

Die beiden Laktat-Hauptproduzenten sind

- Erythrozyten, weil sie keine Mitochondrien besitzen und die Glykolyse nur anaerob ablaufen kann (s. auch Fall 27)
- Muskelgewebe bei starker Arbeit, weil nicht genug Sauerstoff über das Blut angeliefert werden kann, um den Muskel ausreichend zu versorgen.

Laktat kann von Erythrozyten oder Muskelgewebe nicht weiter genutzt werden. Sie geben Laktat ans Blut ab. Laktat gelangt in die Leber und wird dort in der Glukoneogenese zu Glukose umgewandelt. Glukose wird wieder ins Blut abgegeben und Erythrozyten und Muskelgewebe zur Verfügung gestellt. Den Kreislauf des Laktats zwischen Muskelgewebe und Leber bezeichnet man als Cori-Zyklus (s. Antwort zur Frage 59.2).

Glukoneogenese: In der Glukoneogenese wird Glukose aus kohlenhydratfreien Vorstufen aufgebaut. Dies geschieht v. a. bei Glukosemangel im Hungerstoffwechsel, um primär glukoseabhängige Organe (Erythrozyten, Nebennierenmark, ZNS) mit Glukose zu versorgen.

Substrate der Glukoneogenese sind:

- Laktat
- Glyzerin aus den Fetten (Triacylglyzerinen)
- glukoplastische Aminosäuren.

➜ Fall 59 Seite 59

Nur Leber und Nieren enthalten alle Enzyme der Glukoneogenese. Nur sie sind daher zur kompletten Glukoneogenese befähigt, wobei die Leber den weitaus größeren Anteil übernimmt. Die Glukoneogenese ist prinzipiell eine Umkehr der Glykolyse: Aus Pyruvat wird Glukose. Neben den zytosolischen Enzymen der Glykolyse sind noch vier spezifische Glukoneogenese-Enzyme erforderlich, um die drei irreversiblen Reaktionen der Glykolyse zu umgehen (s. Antwort zur Frage 59.3). Das erste Zwischenprodukt der Glukoneogenese, Oxalacetat, kann dabei nur über ein Glukoneogenese-Enzym, was in den Mitochondrien lokalisiert ist, entstehen. Oxalacetat kann wegen fehlender Transporter die innere Mitochondrienmembran zum weiteren Ablauf der Glukoneogenese nicht verlassen. Es muss daher in Zwischenprodukte umgewandelt werden, die die innere Mitochondrienmembran passieren können (s. Antwort zur Frage 59.4).

Laktatazidose: Beim Kreislaufschock mit Blutdruckabfall wird das Gewebe unzureichend durchblutet und damit unzureichend mit Sauerstoff versorgt. Die einzige Möglichkeit ohne Sauerstoff Energie zu gewinnen, besteht in der anaeroben Glykolyse mit ihrem Endprodukt Laktat. Die Leber ist mit dem vermehrten Angebot an Laktat überlastet, zumal sie durch den Sauerstoffmangel im Schock ebenfalls in ihrer Funktion beeinträchtigt ist. Übermäßige Laktatbildung und Laktatverwertungsstörung erzeugen eine Laktatazidose. Der pH-Wert-Abfall auf Werte unter 7,35 (Norm 7,35–7,45) beeinträchtigt den Stoffwechsel, da fast alle biochemischen Prozesse sensibel auf pH-Wert-Veränderungen reagieren (z. B. haben alle Enzyme ihr pH-Optimum).

ZUSATZTHEMEN FÜR LERNGRUPPEN

Regulation der Glukoneogenese

Ablauf und Energiebilanz der Glykolyse

AST-Reaktion

Glukoplastische Aminosäuren

Säure-Base-Haushalt (z. B. Störungen)

60 Replikation

60.1 Wozu gehört die Gyrase? Welche Aufgabe hat dieses Enzym?

- Gyrasen sind bakterielle **Topoisomerasen**.
- Die Entspiralisierung des DNA-Strangs bei der Replikation führt zu Spannungen innerhalb des DNA-Strangs. Topoisomerasen bauen diese Spannungen durch reversible Strangbrüche innerhalb des DNA-Strangs ab.

60.2 Was versteht man unter Replikation?

Teilt sich eine Zelle, so muss die Erbinformation (DNA) an beide Tochterzellen weitergegeben werden. Dazu muss die DNA vorher identisch verdoppelt (repliziert) werden.

60.3 Nennen Sie weitere Enzyme, die an der Replikation bei Bakterien bzw. Prokaryonten beteiligt sind! Welche Funktionen haben sie jeweils?

s. Tabelle

Enzym	Funktion
Helikase	Entwindung der DNA-Doppelhelix
Topoisomerase II (bei Bakterien als Gyrase bezeichnet)	Beseitigung der durch die Entspiralisierung entstandenen Spannungen des DNA-Stranges
Primase	Synthese eines kurzen RNA-Fragments (RNA-Primer bzw. Primer) als Startstelle für DNA-Polymerasen
DNA-Polymerase III	Verlängerung des DNA-Strangs (beginnend am freien 3'-OH-Ende des RNA-Primers)
DNA-Polymerase I	5'-3'-Exonukleaseaktivität → u. a. Entfernen der RNA-Primer Polymeraseaktivität → Auffüllen der Lücken, die bei der Entfernung des Primers entstanden sind 3'-5'-Exonukleaseaktivität (Proofreading-Aktivität) → Entfernen fehlerhafter Basen und Ersetzen durch richtige Basen
Ligase	Verknüpfen von aneinandergereihten DNA-Fragmenten

➜ Fall 60 Seite 60

60.4 In welche Richtung werden die Tochterstränge während der Replikation synthetisiert?

Die Tochterstränge werden in **5'-3'-Richtung** synthetisiert (die DNA-Polymerase liest den Elternstrang in 3'-5'-Richtung ab).

Kommentar

Replikation: Bei der mitotischen Zellteilung entstehen aus einer Mutterzelle zwei Tochterzellen mit identischem genetischen Material. Voraussetzung dafür ist die identische Verdopplung des gesamten Genoms in der **S-Phase der Mitose**. Diesen Prozess bezeichnet man als Replikation.

Replikation bei Prokaryonten: Die Replikation bei Prokaryonten wird besser verstanden als die der Eukaryonten.

Die Replikation beginnt am **Replikationsursprung**, an dem die DNA-Doppelhelix in zwei Einzelstränge aufgetrennt wird. Da die Einzelstränge über Wasserstoffbrücken fest miteinander verbunden sind, wären hohe Temperaturen notwendig, um diese Auftrennung herbeizuführen. Dies würde die Zelle zerstören. Daher gibt es das Enzym **Helikase**, das diese Aufgabe durchführt. Durch die Auftrennung entstehen zwei auseinanderlaufende Einzelstränge (sog. **Replikationsgabel**). Während der Auftrennung entstehen Spannungen, die durch das Enzym Topoisomerase II (Gyrase) beseitigt werden. Das Wiederzusammenlagern der beiden Einzelstränge wird durch einzelstrangbindende Proteine, sog. **SSB** (single strand binding proteins), verhindert.

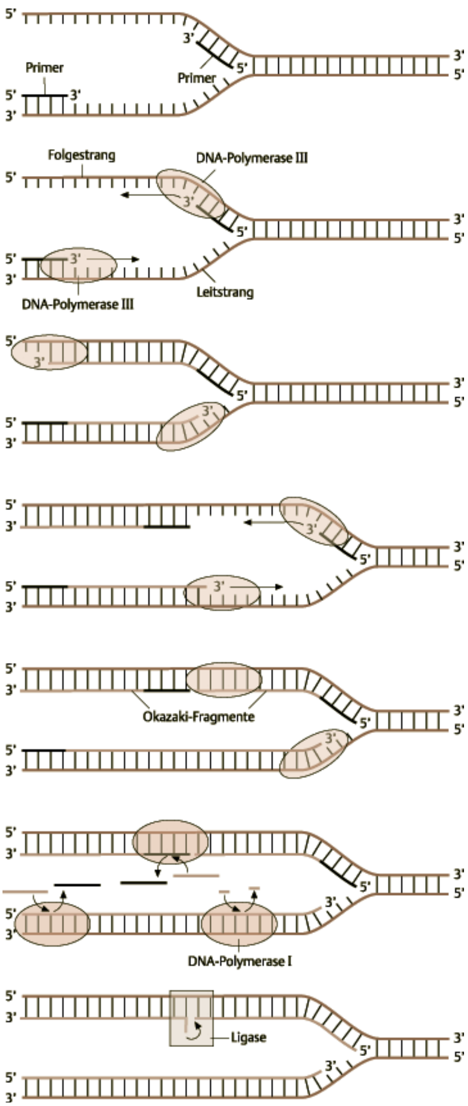
Nun sind die Voraussetzungen geschaffen, um die neuen DNA–Stränge zu synthetisieren. Die DNA-Synthese wird von **DNA-Polymerasen** durchgeführt. Diese Enzyme verbinden die Nukleotide bei der DNA-Synthese miteinander. Da sie ein freies 3'-OH-Ende benötigen, um Nukleotide anzuknüpfen, werden durch das Enzym **Primase** zunächst kurze RNA-Stücke gebildet, die komplementär zu der zu replizierenden DNA sind. Diese als (RNA-)Primer bezeichneten Oligonukeotide haben eine Länge von 8 bis 10 Basen.

Am 3'-OH-Ende des Primers beginnend verlängert die **DNA-Polymerase III** den Tochterstrang. Der Strang, der sich von der Replikationsgabel aus von 3'-5'-Richtung öffnet, wird als **Leitstrang (oder Führungsstrang)** bezeichnet. Zu diesem kann die DNA-Polymerase III den Tochterstrang in 5'-3'-Richtung durchgängig synthetisieren (s. Antwort zur Frage 60.4).
Etwas schwieriger sieht es bei dem zweiten Elternstrang, dem sog. **Folgestrang**, aus. An diesem öffnet sich die Replikationsgabel in **5'-3'-Richtung**. Da die DNA-Polymerase III nur in 3'-5'-Richtung den DNA-Strang lesen und dazu komplementär synthetisieren kann, ist hier eine kontinuierliche Synthese des Folgestrangs nicht möglich. Er wird **diskontinuierlich** synthetisiert. Der Folgestrang wird zunächst in Einzelstücken gebildet (sog. **Okazaki-Fragmente**). Das Fragment beginnt wiederum mit einem Primer, an den die DNA-Polymerase III am 3'-OH-Ende Nukleotide anknüpft. Die DNA-Polymerase III bewegt sich nun aber – im Gegensatz zur Synthese des Leitstrangs – von der Replikationsgabel weg. Nachdem etwa 1000 bis 2000 Nukleotide eingebaut wurden, bricht die DNA-Polymerase III ab und beginnt, ein neues Fragment zu bilden. Nachdem die DNA-Polymerase III ihre Arbeit verrichtet hat, besteht der Folgestrang aus unverbundenen Fragmenten. Zudem sind zu diesem Zeitpunkt die RNA-Primer noch in die Fragmente integriert; auch am Leitstrang befindet sich noch ein Primer. Folge- und Leitstrang müssen also noch verändert und fertiggestellt werden. Das ist Aufgabe der **DNA-Polymerase I**. Dieses Enzym besitzt 5'-3'-Exonukleaseaktivität, Polymerase- und 3'-5'-Exonukleaseaktivität. Durch die 5'-3'-Exonukleaseaktivität ist die DNA-Polymerase I in der Lage, die RNA-Primer herauszuschneiden. Durch die Polymeraseaktivität kann sie die Lücken gleich wieder füllen. Schließlich hat das Enzym eine 3'-5'-Exonukleaseaktivität (Proofreading-Aktivität). Das heißt, dass es fehlerhafte Basen aus dem Strang heraustrennen und durch die richtigen Basen ersetzen kann. Letztlich müssen die Fragmente des Folgestrangs noch durch die **DNA-Ligase** miteinander verbunden werden.

Am Ende der Replikation sind aus einer DNA-Doppelhelix zwei Doppelhelices entstanden. Nur jeweils einer der beiden Stränge (die Tochterstränge) wurde neu gebildet. Man bezeich-

→ Fall 60 Seite 60

net diese Art der Verdopplung daher als **semikonservative Replikation**.



Synthese der DNA-Tochterstränge bei Prokaryonten

Replikation bei Eukaryonten: Die Mechanismen der Replikation bei Eukaryonten ähneln denen der Prokaryonten, sind im Detail jedoch etwas komplexer. So sind bei den Eukaryonten mehrere DNA-Polymerasen mit den Bezeichnungen α bis ε bekannt (s. Tab.).

DNA-Polymerasen bei Eukaryonten

DNA-Polymerase	Funktion
α	Synthese des Folgestrangs, Primase-Aktivität
β	Reparatur
γ	Replikation der mt-DNA (im Mitochondrium lokalisiert)
δ	Synthese des Führungsstrangs
ε	Reparatur

Unterer Harnwegsinfekt: Unter Harnwegsinfekt versteht man eine **Entzündung der Harnwege mit klinischer Symptomatik und/oder einer Keimzahl (Anzahl von Erregern) von mehr als 10^5/ml im Mittelstrahlurin**. Man unterscheidet Infekte der unteren Harnwege (Blaseninfektion = Zystitis, Harnröhreninfektion = Urethritis) von Infekten der oberen Harnwege (Nierenbeckenentzündung = Pyelonephritis). Meist wird der Harnwegsinfekt durch Bakterien, die aus dem Darm stammen (v. a. E. coli), ausgelöst. Symptome des unteren Harnwegsinfekts sind **Schmerzen beim Wasserlassen** (Algurie) und **häufiger Harndrang** (Pollakisurie). Zur Basisdiagnostik gehört die **Untersuchung des Urins**. Häufig wird nur ein Harnteststreifen eingesetzt, mit dem sich Leukozyten und evtl. Nitrit (Stoffwechselprodukt von Bakterien) im Urin nachweisen lassen. Besser ist die Untersuchung auf Bakterien, um ein geeignetes Antibiotikum auszuwählen. Wichtige Therapiemaßnahme ist die **ausreichende Flüssigkeitszufuhr**, dadurch wird die Blase häufiger entleert, und die Erreger werden ausgespült. Bei schwerem Krankheitsbild oder wiederholtem Auftreten werden **Antibiotika** auch ohne genaue Erregerdiagnostik eingesetzt. Zum Einsatz kommen Hemmstoffe der Folsäuresynthese (z. B. Co-Trimoxazol), der Bakterienwandsynthese (z. B. Aminopenicillin) oder der DNA-Replikation (z. B. Gyrasehemmer).

Hemmstoffe der Replikation: Um die Replikation zu hemmen, gibt es zwei Angriffspunkte:

- die **DNA** selbst. Hier können sich Hemmstoffe zwischen die Basenpaare setzen und die DNA-Stränge so miteinander vernetzen, dass sie nicht mehr für die Replikation aufgetrennt werden können (sog. Interkalation). Bei diesen Hemmstoffen handelt es sich um alkylierende Verbindungen (z. B.

➜ Fall 60 Seite 60

Zytostatika wie Cyclophosphamid, Mitomycin C).

- und die **Enzyme**, die an der Replikation beteiligt sind. Gyrasehemmer werden als Antibiotika eingesetzt, sie hemmen die bakterielle Gyrase (Topoisomerase II). Das führt zum Tod der Bakterien.

ZUSATZTHEMEN FÜR LERNGRUPPEN

Replikation bei Eukaryonten: Warum kann der Telomerbereich der linearen DNA mit den „Standardmechanismen" der Replikation nicht vollständig verdoppelt werden?

Welcher Zusammenhang könnte zwischen Telomeren und Altern bestehen?

Folsäure und Hemmstoffe der Folsäuresynthese

61 Aldosteron und molekularer Wirkungsmechanismus lipophiler Hormone

61.1 Welche Hormone werden von der Nebennierenrinde produziert? Nennen Sie jeweils den genauen Produktionsort und kurz die Funktion dieser Hormone!

Die Nebennierenrinde produziert folgende **lipophile Steroidhormone**:

- **Mineralokortikoide** (**v. a. Aldosteron**) in der **Zona glomerulosa**; sie regulieren den Wasser- und Elektrolythaushalt und damit auch den Blutdruck (s. u.).
- **Glukokortikoide** (**v. a. Kortisol**) in der **Zona fasciculata**; sie beeinflussen nahezu alle Stoffwechselvorgänge und stellen v. a. in Stresssituationen Energie bereit (s. Fall 79).
- **Androgene** (**v. a. Dehydroepiandrosteron**) in der **Zona reticularis**; sie wirken als männliche Sexualhormone und sind gleichzeitig Vorstufen anderer Sexualhormone (s. Fall 8).

61.3 Welche Wirkungen entfaltet Aldosteron?

- Im **distalen Tubulus und Sammelrohr** vermehrte Synthese einer **Na^+/K^+-ATPase** → **vermehrte Natriumrückresorption**, vermehrte Kaliumausscheidung → Anstieg des Serum-Natriumspiegels, Abfall des Serum-Kaliumspiegels → Anstieg des Plasmavolumens und Blutdrucksteigerung
- Vermehrte Synthese einiger Enzyme des Zitratzyklus → Bereitstellung von ATP für die Na^+/K^+-ATPase

C_{27} Cholesterin → C_{21} Pregnenolon → C_{21} Progresteron → C_{11} 18-Hydroxykortikosteron → C_{23} Aldosteron

Anzahl der C-Atome

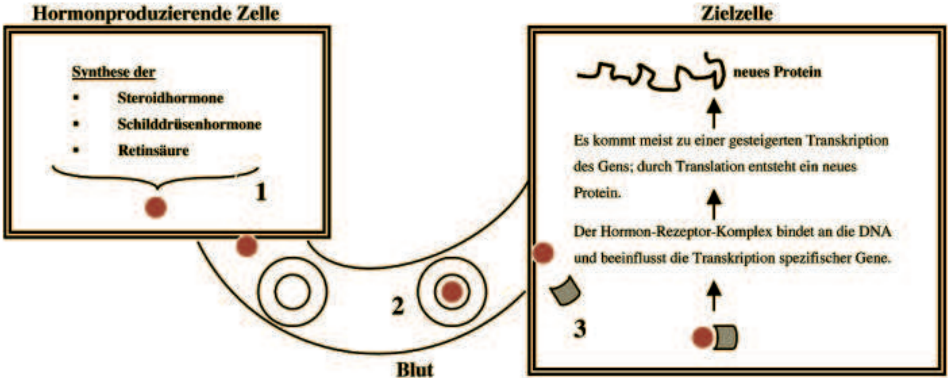
61.2 Stellen Sie kurz die Synthese von Aldosteron aus Cholesterin dar!

- Die Synthese des Aldosterons ist in den ersten beiden Schritten identisch mit der Kortisolsynthese: Zuerst entsteht aus Cholesterin Pregnenolon und daraus dann Progesteron.
- Aus Progesteron entsteht durch Hydroxylierung an den C-Atomen 11, 18 und 21 18-Hydroxykortikosteron.
- Aus 18-Hydroxykortikosteron entsteht durch Oxidation der Hydroxylgruppe am C-Atom 18 Aldosteron.

61.4 Wie übertragen lipophile Hormone wie Aldosteron im Allgemeinen ihr Signal auf eine Zielzelle?

1. Folgende Hormone übertragen ihr Signal durch Bindung an einen **intrazellulären Rezeptor: Steroidhormone**, **Schilddrüsenhormone** und **Retinsäure** (Derivat des Vitamins A)
2. Da diese Hormone lipophil sind, werden sie nach Freisetzung aus der hormonproduzierenden Zelle von Transportproteinen im Blut befördert.

→ Fall 61 Seite 61



Molekularer Wirkungsmechanismus lipophiler Hormone

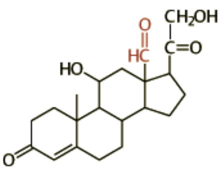
3. Die lipophilen Hormone durchdringen die Membran ihrer Zielzelle und binden an einen intrazellulären (zytoplasmatischen oder nukleären) Rezeptor. Der Hormon-Rezeptor-Komplex bindet an die DNA und löst in den meisten Fällen die Transkription bestimmter Gene aus. Durch Translation entsteht ein neues Protein.

!!! **61. 5 Erklären Sie, wie es zur dunklen Hautfarbe des Patienten kommt!**

- ACTH wird nicht direkt als einzelnes Peptid synthetisiert, sondern ist Teil eines größeren Proteins, dem POMC (**Pro**opio**m**elano**c**ortin). Aus diesem entsteht in der Adenohypophyse durch limitierte Proteolyse neben ACTH auch MSH (melanozytenstimulierendes Hormon).
- Durch die fehlende negative Rückkopplung von Kortisol bei dem Patienten entsteht also nicht direkt ACTH, sondern zuerst vermehrt POMC. Aus diesem wird auch vermehrt MSH freigesetzt, das die dunklere Hautfarbe (Hyperpigmentierung, sog. Bronzehaut) der Addison-Patienten hervorruft.

Kommentar

Aldosteron: Aldosteron ist ein **Steroidhormon** und wird in der **Zona glomerulosa der Nebennierenrinde** gebildet. Es ist das **wichtigste Mineralokortikoid** des Körpers. Charakteristisches Merkmal des **Ald**osterons ist die **Ald**ehydgruppe am C-Atom 18 (s. Abb.). Zum Syntheseweg s. Antwort zur Frage 61.2, Fall 79 und Anhang. Stimuliert wird die Aldosteronsynthese und -freisetzung durch **Angiotensin II**. Auch ACTH hat eine geringe mineralokortikoidfreisetzende Wirkung.

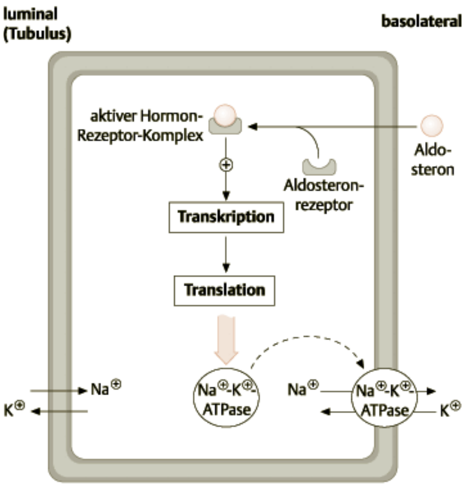


Aldosteron

Aldosteron spielt eine wichtige Rolle bei der **Regulation des Elektrolythaushalts**. Hauptwirkungsort des Hormons sind die Tubuluszellen der Niere. Als lipophiles Hormon dringt es in seine Zielzellen ein und induziert die Expression eines luminalen Na^+-Kanals und einer basolateralen Na^+/K^+-ATPase. Diese befördert Na^+ im Austausch gegen K^+ aus der Zelle. Der dadurch aufgebaute Gradient innerhalb der Nierentubuluszelle führt zu einer **gesteigerten Natriumrückresorption** aus dem Lumen, die mit einer **Wasserretention** einhergeht. Gleichzeitig wird vermehrt Kalium ausgeschieden.

Molekularer Wirkungsmechanismus lipophiler Hormone: Hormone übermitteln Signale von einer Zelle an eine andere Zelle. In den Wirkungsmechanismen unterscheiden sich hydrophile Hormone wie die Peptidhormone grundsätzlich von den lipophilen Hormonen.

➜ Fall 61 Seite 61



Wirkung von Aldosteron auf die Tubuluszellen in der Niere

Hydrophile Hormone können die Membran der Zielzelle nicht durchdringen und binden daher an bestimmte extrazelluläre Rezeptoren der Zielzelle. Über z. B. Second Messenger und Proteinkinasen geben sie schließlich ihr Signal weiter und **modifizieren bereits vorhandene Enzyme in ihrer Aktivität**. Die Wirkung hydrophiler Hormone tritt innerhalb von Minuten ein (s. auch Fall 72).

Völlig anders übertragen **lipophile Hormone** ihr Signal. Sie durchdringen die Membran der Zielzellen aufgrund ihres lipophilen Charakters. Im Zytoplasma (z. B. Kortisol) oder Zellkern (z. B. T_3) binden sie an ihren Rezeptor. Die Steroidhormon- und T_3-Rezeptoren besitzen in ihren DNA-Bindungsdomänen sog. Zinkfinger (s. Fall 45). Diese entstehen durch Chelierung von freien SH-Gruppen des Rezeptors mit Zinkatomen. Dadurch bildet sich eine fingerartige Struktur aus. Häufig lagern sich zwei Hormon-Rezeptor-Komplexe (sog. Dimerisierung) zur Induktion bestimmter DNA-Abschnitte zusammen. Bei den Abschnitten handelt es sich um Verstärker-Elemente (**Enhancer-Elemente**), die oft palindromische Sequenzen aufweisen. Durch die Bindung des Dimers an die DNA werden in der Zelle bestimmte DNA-Sequenzen vermehrt transkribiert. Es wird neue mRNA synthetisiert, die durch Translation in das gewünschte Protein übersetzt wird. Letztlich entsteht durch das Hormon-Signal ein neues Protein (s. Antwort zur Frage 61.4). Ihre volle Wirkung entfalten die lipophilen Hormone erst nach Stunden. Statt Enhancer-Elemente, können auch sog. **Silencer-Elemente** gebunden werden. Folge ist eine verminderte Synthese des jeweiligen Proteins.

Morbus Addison: Die primäre Nebennierenrindeninsuffizienz (Morbus Addison) ist gekennzeichnet durch einen **Mangel an Aldosteron und Kortisol**. Ursache ist häufig ein Autoimmunprozess, der für die Zerstörung des Nebennierenrindengewebes verantwortlich ist. Die Symptome sind durch den Hormonmangel bedingt. Die Patienten klagen über **Müdigkeit**, **Abgeschlagenheit**, **arterielle Hypotonie**, **Gewichtsverlust** und **starke Pigmentierung** der Haut (s. Antwort zur Frage 61.5). Charakteristische Laborbefunde bei vermindertem Aldosteron sind **verringertes Serum-Natrium und erhöhtes Serum-Kalium**. Das basale **ACTH** ist wegen der fehlenden negativen Rückkopplung bei Nebennierenrindeninsuffizienz **erhöht**. Die Bestätigung der Diagnose Morbus Addison gelingt mit dem ACTH-Test: Dabei wird dem Patienten ACTH zugeführt, dieses soll die Nebennierenrinde stimulieren und Kortisol freisetzen. Bleibt diese Freisetzung aus, so ist von einer Insuffizienz der Nebennierenrinde auszugehen. Die Therapie der Krankheit besteht in der Substitution der Gluko- und Mineralokortikoide.

ZUSATZTHEMEN FÜR LERNGRUPPEN

Steroidhormonsynthese

Renin-Angiotensin-Aldosteron-System

Morbus Conn (primärer Hyperaldosteronismus)

➜ Fall 61 Seite 61

62.1 Was sind biogene Amine? Nennen Sie einige biogene Amine und ihre Funktionen!

Decarboxylierungsprodukte einiger Aminosäuren

Biogene Amine

Aminosäure	Biogenes Amin	Funktion
Glutamat	GABA (γ-Aminobutyrat)	Neurotransmitter
Histidin	Histamin	Mediator, Neurotransmitter
Serin	Ethanolamin	Baustein von Phospholipiden
Cystein	Cysteamin	Bestandteil von Koenzym A Umwandlung in Taurin (Bestandteil von Gallensäuren)
Aspartat	β-Alanin	Bestandteil von Koenzym A
5-Hydroxytryptophan	5-Hydroxytryptamin (Serotonin)	Mediator, Neurotransmitter
Threonin	Aminopropanol	Bestandteil von Vitamin B_{12}
Dopa (3,4-**D**ihydr**o**xy**p**henyl**a**lanin)	Dopamin	Neurotransmitter, Vorstufe von Noradrenalin und Adrenalin (s. Fall 13)

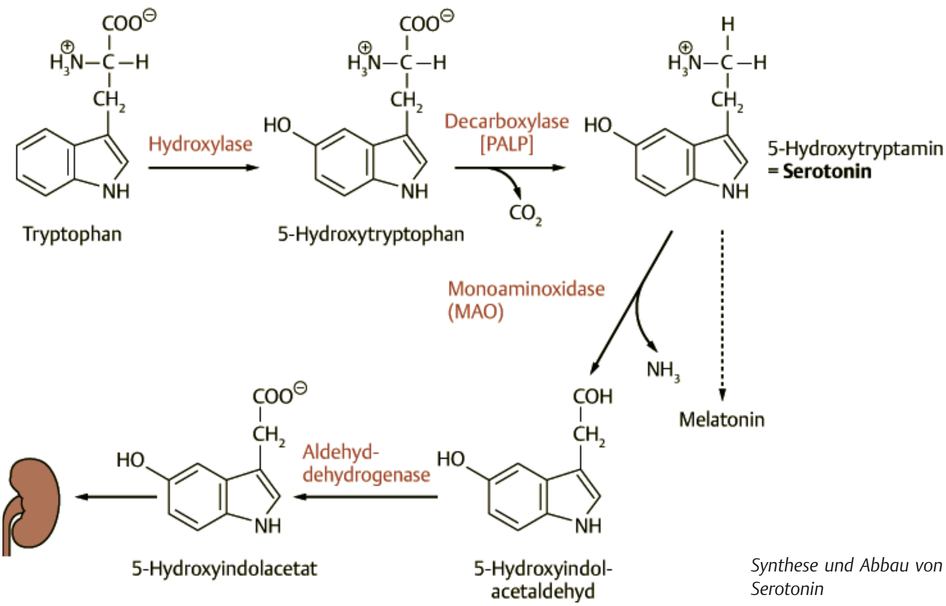
62.2 Erläutern Sie die Synthese von Serotonin!

- Hydroxylierung der Aminosäure Tryptophan zu 5-Hydroxytryptophan
- Decarboxylierung von 5-Hydroxytryptophan zu 5-Hydroxytryptamin (Serotonin)

62.3 Welche Wirkungen hat Serotonin?

Serotonin entfaltet seine Wirkungen über verschiedene Subtypen des 5-**H**ydroxy**t**ryptamin-Rezeptors (5HT-Rezeptor):

- $5HT_1$-Rezeptor: Relaxation glatter Muskeln in Gefäßen und im Gastrointestinaltrakt, selektive Kontraktion der Hirngefäße



Synthese und Abbau von Serotonin

➜ Fall 62 Seite 62

- $5HT_2$-Rezeptor: Vasokonstriktion, Thrombozytenaggregation
- $5HT_3$-Rezeptor: zentral ausgelöstes Erbrechen
- $5HT_4$-Rezeptor: Stimulation der Acetylcholin-Freisetzung im Gastrointestinaltrakt und damit Steigerung der Darmmotilität
- Im **ZNS** ist Serotonin ein **wichtiger Neurotransmitter** (z. B. bei der Regulation der Körpertemperatur, Beeinflussung von Stimmung, Antrieb, Bewusstseinslage).

62.4 Wie wird Serotonin abgebaut? Welches Abbauprodukt konnten Sie im Urin bestimmen?

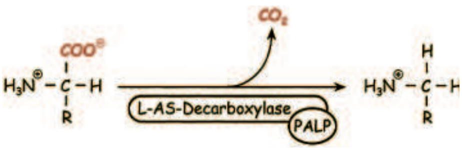
- Desaminierung von 5-Hydroxytryptamin zu 5-Hydroxyindolacetaldehyd durch eine Monoaminoxiase (MAO)
- Dehydrierung von 5-Hydroxyindolacetaldehyd zu 5-Hydroxyindolacetat (5-Hydroxyindolessigsäure)
- **5-Hydroxyindolacetat** wird über die Nieren ausgeschieden und kann daher im Urin bestimmt werden.

!!! **62.5 Erläutern Sie Vorkommen und Funktionen von Niacin! Wie kann es zu einem Niacinmangel bei diesem Patienten kommen?**

- **Vorkommen:** v. a. in tierischem Gewebe; körpereigene Synthese aus der Aminosäure Tryptophan
- **Funktion:** Niacin ist Bestandteil der Koenzyme NAD^+ und $NADP^+$. Diese beiden Koenzyme sind an vielen Wasserstoffübertragungen und Redoxreaktionen beteiligt.
- Bei dem Patienten steht durch die erhöhte Serotoninsynthese weniger Tryptophan für die körpereigene Niacinsynthese zu Verfügung. Dadurch entsteht ein Niacinmangel. Es entwickeln sich Symptome und Krankheiten, die bei einem Niacinmangel typisch sind. Hierzu gehört die **Pellagra**, die sich an Haut, Gastrointestinaltrakt und Nervensystem manifestiert. Symptome sind: Dermatitis, Diarrhoe, Demenz.

Kommentar

Biogene Amine: Biogene Amine entstehen aus einigen Aminosäuren durch **Decarboxylierung**. Koenzym dieser Decarboxylierungen ist **Pyridoxalphosphat** (PALP, aktives Vitamin B_6). Die biogenen Amine haben unterschiedliche Funktionen (s. Antwort zur Frage 62.1).



Decarboxylierung von Aminosäuren

Der **Abbau** der biogenen Amine erfolgt durch **Monoaminooxidasen** (**MAO**) oder **Diaminooxidasen** (**DAO**). Die MAO baut Substrate ab, die eine Aminogruppe besitzen (z. B. Serotonin); Substrate der DAO besitzen zwei Aminogruppen (z. B. Histamin). Beim Abbau wird zuerst die Aminogruppe des biogenen Amins abgespalten (Desaminierung), es entsteht der Aldehyd des biogenen Amins. Der Aldehyd wird schließlich zur Säure dehydriert und mit dem Urin ausgeschieden (vgl. Antwort zur Frage 62.4).

Serotonin: Serotonin ist das biogene Amin der Aminosäure Tryptophan. Es wird im ZNS und in enterochromaffinen Zellen des Gastrointestinaltrakts gebildet (Zur Synthese s. Antwort zur Frage 62.2). Zudem enthalten Thrombozyten Serotonin. Serotonin entfaltet seine Effekte über verschiedene Rezeptoren (s. Antwort zur Frage 62.3). Mit Ausnahme des $5HT_3$-Rezeptors sind alle Serotonin-Rezeptoren an G-Proteine gekoppelt. Nur der $5HT_3$-Rezeptor ist ein ligandenregulierter Ionenkanal. Zum Abbau s. Antwort zur Frage 62.4.

Karzinoid: Karzinoide sind Tumoren der enterochromaffinen Zellen des diffusen neuroendokrinen Systems (DNES). Sie sind in 90% der Fälle im **Gastrointestinaltrakt** lokalisiert, meist in der Appendix vermiformis und im Ileum. In etwa 10% der Fälle kommen Karzinoide außerhalb des Gastrointestinaltrakts vor, v. a. im Bronchialsystem. Karzinoide produzieren am häufigsten **Serotonin**, daneben aber auch viele andere Substanzen (z. B. Histamin, Katecholamine, Kallikrein, Prostaglandine, Vasopressin, Gastrin). Typische Symptome weist der im Fall vorgestellte Patient auf: **Flush** und **Diarrhoe**.

➜ Fall 62 Seite 62

Beim Flush handelt es sich um anfallsartig auftretende Gesichtsrötungen, die mit Wärmegefühl und Herzrasen einhergehen. Diese Symptome manifestieren sich erst bei metastasiertem Karzinoid. Nichtmetastasierte Karzinoide können lokal Symptome hervorrufen, werden aber systemisch nicht wirksam, da die sezernierten Metabolite in der Leber abgefangen und abgebaut werden. Erst nach Metastasierung gelangen die Metabolite wie Serotonin in den systemischen Kreislauf. Man spricht bei Vorhandensein systemischer klinischer Manifestationen vom **Karzinoid-Syndrom**. Bei Verdacht auf Karzinoid-Syndrom ist die Bestimmung des Serotonin-Abbauprodukts 5-Hydroxyindolacetat sinnvoll (s. Antwort zur Frage 62.4). Um den Tumor zu finden, werden bildgebende Verfahren eingesetzt (z. B. CT, MRT). Therapie der Wahl ist die Tumorentfernung. Da dem Karzinoid-Syndrom jedoch meist ein metastasiertes Karzinoid zugrunde liegt, ist eine Heilung durch Operation nur selten möglich. In diesen Fällen erfolgt eine Therapie mit einem Somatostatin-Analogon (z. B. Octreotid). Dieses ist in der Lage, die Hormonproduktion der Karzinoidzellen zu hemmen.

ZUSATZTHEMEN FÜR LERNGRUPPEN

Funktion der Neurotransmitter GABA und Dopamin

Vorkommen von Coenzym A

Histamin

63 Niere

63.1 Was ist Kreatinin? Warum dient es als wichtiger Parameter für die Beurteilung der Nierenfunktion?

- Kreatinin fällt im Muskelstoffwechsel beim **Abbau von Kreatin** an.
- Es ist **wasserlöslich**, **wird glomerulär filtriert**, nur in geringer Menge tubulär sezerniert und **nicht rückresorbiert**. Daher eignet es sich als Kontrollparameter zur Überprüfung der **glomerulären Filtrationsrate** (**GFR**, s. Kommentar). Die glomeruläre Filtrationsrate ist ein gutes Maß für die Nierenfunktion: Ist die Nierenfunktion eingeschränkt, so sinkt die glomeruläre Filtrationsrate, und Kreatinin steigt im Serum an.
- Nachteil: Erst wenn die glomeruläre Filtrationsrate <50% liegt, also die Nierenfunktion schon zur Hälfte eingeschränkt ist, steigt der Kreatinin-Wert im Serum an.

63.2 Welchen Zusammenhang vermuten Sie zwischen dem chronischen Nierenversagen und den Frakturen?

- Bei chronischem Nierenversagen ist die Fähigkeit der Niere, 25-Hydroxycholekalziferol zu 1,25-Dihydroxycholekalziferol (Syn. Kalzitriol, aktives Vitamin D; s. Fall 2) umzuwandeln, eingeschränkt oder erloschen. Dies führt zu einem **Kalzitriolmangel** mit Abfall des Kalziumspiegels und Anstieg des Phosphatspiegels im Blut. Dadurch kann weniger Kalzium in den Knochen eingebaut werden.
- Um den Kalziumspiegel zu heben und den Phosphatspiegel zu senken, wird gegenregulatorisch vom Körper **Parathormon** ausgeschüttet (es entwickelt sich ein sekundärer Hyperparathyreoidismus). Parathormon aktiviert Osteoklasten und mobilisiert dadurch Kalzium aus dem Knochen. Dies führt zu einem Anstieg des Kalziumspiegels, allerdings erfolgt dies auf Kosten des Knochens.

→ Verminderter Kalziumeinbau in den Knochen und gesteigerte Kalziumfreisetzung aus dem Knochen führen zu Störungen der Knochenstruktur, die mit einer erhöhten Frakturrate einhergehen.

63.3 Wie sind die Erythrozytenparameter bei normochromer normozytärer Anämie verändert? Welchen Zusammenhang vermuten Sie zwischen dem chronischen Nierenversagen und der Anämie?

- Erythrozytenparameter bei normochromer normozytärer Anämie: MCH und MCV normal, Erythrozytenzahl vermindert
- Zusammenhang zwischen chronischem Nierenversagen und Anämie: Die Niere bildet bei Sauerstoffmangel **Erythropoetin**. Erythropoetin stimuliert die Erythrozytenbildung (Erythropoese). Bei Nierenversagen ist die

→ Fall 63 Seite 63

Niere nicht mehr in der Lage, (ausreichend) Erythropoetin zu bilden. Daher entwickelt sich eine Anämie.

63.4 Ist dies normal? Wo und wie werden Glukose, Aminosäuren, Peptide und Proteine rückresorbiert?

- Nein, dies ist nicht normal. Glukose und Proteine dürften sich normalerweise nicht im Urin finden, da sie vollständig rückresorbiert werden.
- Glukose, Aminosäuren, Peptide und Proteine werden v. a. im **proximalen Tubulus** wie folgt rückresorbiert:
  - Glukose: über sekundär-aktive Natrium-Symporter (SGLT1 und SGLT2 = Sodium Dependent Glucose Transporter)
  - Negativ geladene und neutrale Aminosäuren: über sekundär-aktive Natrium-Symporter
  - Positiv geladene Aminosäuren: natriumunabhängige Transporter
  - Peptide und Proteine: Aufnahme über Endozytose in die Tubuluszelle

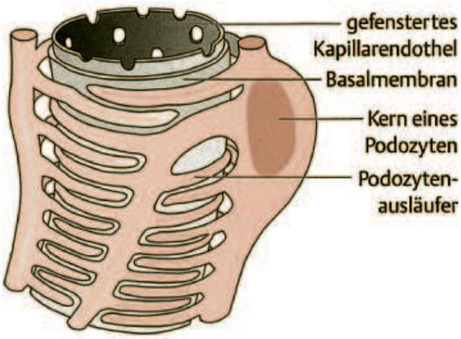
Kommentar

Aufgaben der Nieren: Die paarig angelegten Nieren haben beim Menschen ein Gewicht von je ca. 160 g. Das entspricht nur ca. 0,4% des Körpergewichts. Mit einem Anteil von 25% des Herzminutenvolumens (= 1,2 l/min) sind die Nieren **sehr gut durchblutete Organe**. Diese starke Durchblutung weist darauf hin, dass die Niere viele Aufgaben zu erfüllen hat:

- Ausscheidung harnpflichtiger hydrophiler Substanzen (z. B. Harnstoff, Kreatinin, Harnsäure, Fremdstoffe)
- Zurückhalten wertvoller Blutbestandteile (z. B. Glukose, Aminosäuren)
- Regulation des Wasser- und Elektrolythaushalts
- Regulation des Säure-Base-Haushalts
- Regulation des Blutdrucks
- Hormonproduktion.

Die **Hauptaufgabe** der Nieren besteht in der **Ausscheidung harnpflichtiger hydrophiler Substanzen**. Das Funktionsprinzip beruht darauf, **zunächst möglichst alle niedermolekularen Stoffe zu filtrieren und nur die Stoffe rückzuresorbieren, die der Körper benötigt**. Zusätzlich findet man in den Tubuli aber auch **Sekretionsmöglichkeiten** über die bestimmte Stoffe (z. B. Harnsäure, Penicillin) aktiv sezerniert und dann ausgeschieden werden können.

Glomerulärer Filter: Niedermolekulare Stoffe werden im Bereich der Glomeruli in das Tubulussystem der Niere filtriert. Der glomeruläre Filtrationsapparat besteht aus gefenstertem Kapillarendothel, Basalmembran und Schlitzen zwischen den Fortsätzen der Podozyten (s. Abb.).



Aufbau des glomerulären Filters

Durch diesen Aufbau hat der glomeruläre Filter eine Porengröße von 1,5–4,5 nm und enthält viele negativ geladene Proteine. Ob ein Stoff also filtriert werden kann, hängt somit von seiner **Größe** und **Ladung** ab:

- Kleine und/oder ungeladene Stoffe wie Wasser, Elektrolyte, Aminosäuren und Glukose passieren den Filter ungehindert.
- Proteine werden in Abhängigkeit von ihrer Größe und Ladung filtriert: Bis zu einer Größe von 5 kDa werden sie unabhängig von der Ladung filtriert, ab einer Größe von 80 kDa können sie nicht mehr filtriert werden. Proteine zwischen 5 und 80 kDa werden in Abhängigkeit von ihrer Ladung filtriert (negativ geladene Proteine werden von der negativen Ladung des glomerulären Filters abgestoßen und dadurch nicht filtriert).
- Fette werden nicht filtriert.

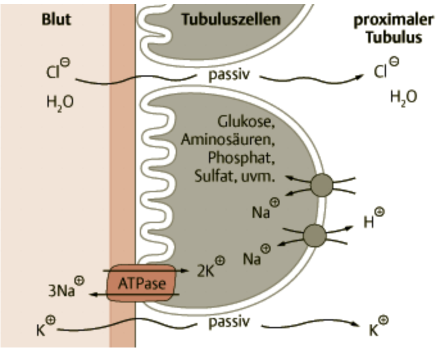
Insgesamt bilden die Nieren etwa 170 l Primärharn pro Tag. Beim jungen Erwachsenen

➜ Fall 63 Seite 63

entspricht das etwa 120 ml/min. Diese Rate wird als glomeruläre Filtrationsrate (GFR) bezeichnet. Nur ein kleiner Teil dieser Menge (ca. 1–2 l/d) erreicht die Harnblase und wird als Endharn ausgeschieden. Die Konzentrierung des Harns findet im Tubulussystem der Niere statt. Dieses besteht aus proximalem Tubulus, Henle-Schleife, distalem Tubulus und Sammelrohr.

Proximaler Tubulus: Der proximale Tubulus ist mit einem dichten Bürstensaum besetzt. Dadurch bilden die proximalen Tubuli beider Nieren eine luminale Oberfläche von 40 bis 80 m^2. Pro Tag erlaubt diese große Oberfläche eine Rückresorption von etwa 110 l Wasser und 900 g NaCl. Die Zellen des proximalen Tubulus sind reich an Mitochondrien, die durch **Fettsäure- und Ketonkörperabbau** große Mengen an ATP bilden. Zur Glykolyse sind die Zellen des proximalen Tubulus nicht befähigt. Der Großteil des ATP wird von der basolateral gelegenen Na^+/K^+-ATPase verbraucht. Das Enzym pumpt Na^+ im Austausch gegen K^+ aus der Tubuluszelle. Auf diese Weise wird ein Konzentrationsgefälle zwischen Tubuluszelle und Tubuluslumen erzeugt. Als Folge wird Na^+ aus dem Tubuluslumen in die Zellen aufgenommen. Für diese Aufnahme gibt es zwei Möglichkeiten:

- Die erste Möglichkeit besteht in der Na^+-Aufnahme im Symport mit Glukose, Aminosäuren, Phosphat oder anderen Säureanionen. Auf diese Weise wird beim Gesunden bereits die gesamte im Primärharn abgefilterte Glukose rückresorbiert.
- Die zweite Möglichkeit besteht in der Na^+-Resorption im Austausch gegen H^+ (Na^+/H^+-Antiporter).



Zelle des proximalen Tubulus

Insgesamt werden im proximalen Tubulus etwa 65 % des primär abfiltrierten Na^+ sowie 100 % der Glukose und der Großteil der ausgeschiedenen Peptide und Aminosäuren rückresorbiert. Zugleich werden organische Säuren und Basen (z. B. Hippursäure, Oxalsäure, Harnsäure) sowie Fremdstoffe (z. B. Penicillin) aktiv von den proximalen Tubuluszellen ins Lumen sezerniert.

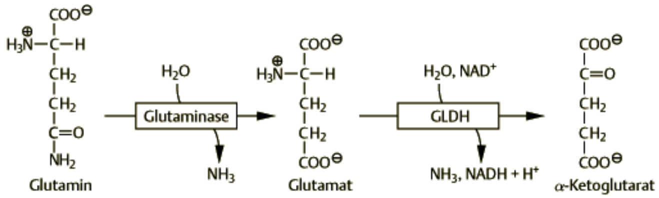
Henle-Schleife: In der Henle-Schleife werden etwa 25 % des filtrierten Wassers und 30 % des Na^+ rückresorbiert. Von besonderer pharmakologischer Bedeutung ist der **$Na^+/K^+/2Cl^-$-Kotransporter** in der luminalen Membran des dicken aufsteigenden Schenkels der Henle-Schleife. Er transportiert jeweils ein Na^+ und K^+ sowie 2 Cl^- über die luminale Membran. Der $Na^+/K^+/2Cl^-$-Kotransporter kann durch Schleifendiuretika wie Furosemid gehemmt werden. Durch die dadurch verminderte Rückresorption von Na^+ und damit auch Wasser kommt es zur vermehrten Ausscheidung von Endharn.

Distaler Tubulus und Sammelrohr: Im distalen Tubulus und Sammelrohr werden die restlichen 10 % des filtrierten Na^+ rücksorbiert. Im Normalfall gelangen weniger als 1 % des Na^+ aus dem Primärfiltrat in den Endharn. Treibende Kraft für die Na^+-Rückresorption ist wiederum die Na^+/K^+-ATPase.

Im Gegensatz zu den vorhergehenden Abschnitten des Nephrons werden distaler Tublus und Sammelrohr **hormonell** durch Aldosteron (s. Fall 61), ADH (s. Fall 67) und ANP (s. Fall 44) reguliert.

Ausscheidung von Protonen: Die Hälfte der Protonen (H^+) wird mittels **Na^+/H^+-Antiporter** im proximalen Tubulus ausgeschieden. Die andere Hälfte der Protonen wird in Form von **Ammoniumionen** v. a. in die proximalen Tubuli abgegeben. Ammoniak entstammt der Desaminierung von Glutamin zu Glutamat durch die Glutaminase, das noch einmal zu α-Ketoglutarat durch die Glutamatdehydrogenase (GLDH) desaminiert werden kann (s. Abb.). Das entstandene Ammoniak (NH_3) kann Protonen aufnehmen und wird damit in Ammonium (NH_4^+) umgewandelt. Dadurch kann die H^+-Konzentration verringert werden. Dieses System spielt eine wichtige Rolle bei der Regulation des Säure-Base-Haushalts.

➜ Fall 63 Seite 63



Glutamatstoffwechsel in der Niere

Endokrine Funktion der Niere: Neben der überragenden Bedeutung der Nieren für die Reinigung des Blutes gehen die endokrinen Funktionen leicht unter. Zum einen wird **Renin** (das allerdings eine Protease und kein Hormon ist), die Ausgangssubstanz des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems (RAAS), in den Zellen des juxtaglomerulären Apparates gebildet (s. Fall 44). Zudem findet der letzte Schritt der **Kalzitriolsynthese** in der Niere statt. Durch das Enzym 1α-Hydroxylase wird eine OH-Gruppe an 25-Hydroxycholekalziferol angefügt, es entsteht aktives Vitamin D (Kalzitriol; s. auch Antwort zur Frage 63.2 und Fall 2). Schließlich wird das für die Blutbildung relevante Glykoprotein **Erythropoetin** in der Niere gebildet (s. Antwort zur Frage 63.3).

Chronisches Nierenversagen: Von einem chronischen Nierenversagen (Syn. Niereninsuffizienz) spricht man, wenn sich die Nierenfunktion kontinuierlich verschlechtert. Die häufigsten Ursachen hierfür sind Nierenschädigungen durch **Diabetes mellitus, arterielle Hypertonie** und **chronische Glomerulonephritiden** (Nierenentzündungen, die v. a. die Glomeruli betreffen). Die Niere **verliert zunehmend ihre Ausscheidungsfunktion**:

- Die mangelnde Ausscheidung von Flüssigkeit führt zu Wassereinlagerung im Gewebe (**Ödeme**).
- Die mangelnde Ausscheidung von Elektrolyten zu **Elektrolytstörungen** (z. B. Hyperkaliämie).
- Die mangelnde Ausscheidung von Harnstoff und toxischen Metaboliten zu zahlreichen **Funktionsstörungen im Körper**, welche sich z. B. durch Abgeschlagenheit und Übelkeit bemerkbar machen können.

Außerdem kann die Niere die Synthese der Hormone Kalzitriol und Erythropoetin nicht mehr aufrecht halten. Es kommt zu **Störungen des Knochenstoffwechsel** mit erhöhter Frakturgefahr (s. Antwort zur Frage 63.2) und **Störungen der Erythropoese** mit Anämie (s. Antwort zur Frage 63.3).

Zur Einschätzung der Nierenfunktion zieht man die **Kreatininwerte** heran (s. Antwort zur Frage 63.1).

In erster Linie sollte die Grunderkrankung behandelt (z. B. Blutdrucksenkung), nierenschädigende Substanzen (z. B. Schmerzmedikamente) vermieden und eine eiweißarme Diät eingehalten werden. Wenn durch diese Maßnahmen die Nierenfunktion nicht gebessert werden kann, ist je nach Schweregrad der Niereninsuffizienz eine Nierenersatzbehandlung (Dialyse) erforderlich. Hierbei wird das Blut von harnpflichtigen Stoffen gereinigt. Alternativ kann eine Nierentransplantation in Erwägung gezogen werden.

ZUSATZTHEMEN FÜR LERNGRUPPEN

Rückresorption von Chlorid, Hydrogenkarbonat, Kalzium und Magnesium

Chemische Zusammensetzung des Urins

Ausscheidung harnpflichtiger Substanzen

Funktion der Niere bei der Regulation des Säure-Basen-Haushalts

Zusammensetzung von Nierensteinen

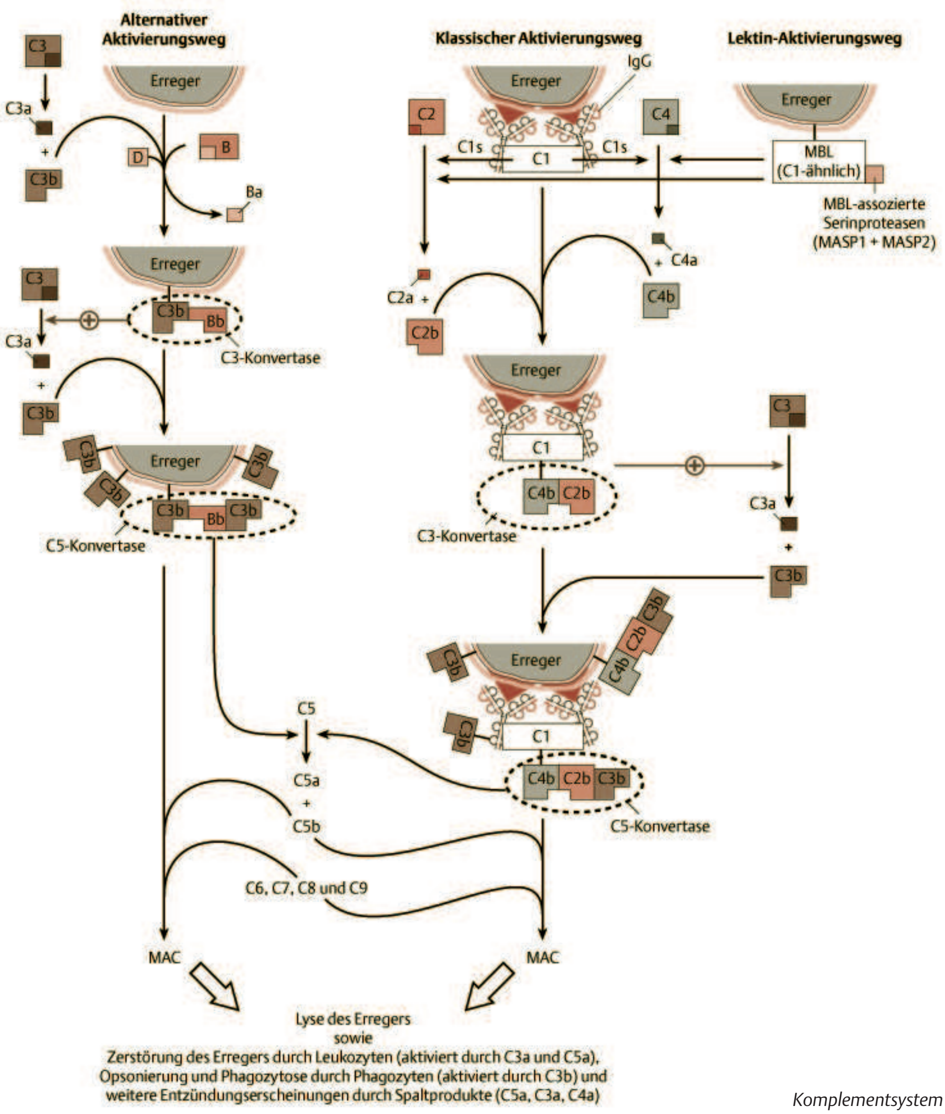
→ Fall 63 Seite 63

64.1 Welche Funktionen hat das Komplementsystem?

- **Opsonisierung** (d. h. Anlagerung von Komplementfaktoren oder Antikörpern an körperfremde Zellen; dies erleichtert die Phagozytose dieser Zellen) durch den Komplementfaktor C3 b
- **Chemotaxis** (Anlocken von Phagozyten) durch die Komplementfaktoren C3 a, C4 a, C5 a
- Bildung eines sog. Membranangriffskomplexes (MAC) aus C5 b, C6–C9, mit dessen Hilfe die Membran von Bakterien durchlöchert wird (**Lyse**)

64.2 Welche unterschiedlichen Aktivierungswege des Komplementsystems gibt es? Erläutern Sie diese kurz!

- **Klassischer Aktivierungsweg:** Bindung des Komplementfaktors C1 an einen Antigen-Antikörper-Komplex



Komplementsystem

➜ Fall 64 Seite 64

- **Alternativer Aktivierungsweg:** Aktivierung des Komplementsystems durch Membranlipopolysaccharide von Bakterien (keine Antikörperbeteiligung), am Anfang des alternativen Weges steht Komplementfaktor C3
- **Lektin-Weg:** Bindung von mannosebindendem Lektin (MBL) an Antigene und Aktivierung von Proteasen, die ähnlich wie C1 wirken (keine Antikörperbeteiligung)

64.3 Beschreiben Sie den Ablauf der Komplementkaskade!

- **Prinzip:** Nach Aktivierung des Komplementsystems (s. Antwort zur Frage 64.2) wird eine Enzymkaskade ausgelöst, wobei eine erste Komponente gespalten wird, das Produkt spaltet wiederum die nächste Komponente usw. Alle 3 Aktivierungswege enden in einer gemeinsamen Endstrecke.
- **Klassischer Aktivierungsweg:**
  - C1 wird durch Bindung an mindestens 2 IgG oder ein IgM, die sich an einem Erreger befinden, aktiviert (s. auch Kommentar).
  - Aktiviertes C1 spaltet C4 in C4a und C4b sowie C2 in C2a und C2b.
  - C4b und C2b bilden die C3-Konvertase C4bC2b.
- **Alternativer Aktivierungsweg:**
  - Faktor B bindet an C3b am Erreger, es entsteht C3bB.
  - Faktor D spaltet aus Faktor B von C3bB eine Einheit (sog. Ba-Einheit) ab, erhalten bleibt die sog. Bb-Einheit von Faktor B an C3bB, d. h. es entsteht C3bBb, die C3-Konvertase des alternativen Weges.
- **Lektin-Weg:**
  - Mannosebindendes Lektin (MBL) bindet an einen Erreger.
  - Dies führt zur Aktivierung MBL-assoziierter Serinproteasen (MASP 1 und MASP 2).
  - MASP 1 und MASP 2 lagern sich zusammen und katalysieren die gleichen Reaktionen wie C1, also die Spaltung von C2 und C4 (s. oben).
- **Gemeinsame Endstrecke aller 3 Aktivierungswege:**
  - Beide C3-Konvertasen (C4b2b und C3bBb) spalten mit hoher Aktivität C3 in C3a und C3b.
  - C3b kann sich an die Oberfläche von Erregern lagern (und damit den alternativen Aktivierungsweg wieder starten s. oben) und ist ein Opsonin.
  - C3b kann sich auch an eine der beiden C3-Konvertasen (C4bC2b oder C3bBb) binden, es entstehen C5-Konvertasen (C4bC2bC3b oder C3bBb3b).
  - C5-Konvertasen spalten C5 in C5a und C5b.
  - An C5b lagern sich die Faktoren C6, C7, C8 an.
  - C5bC6C7C8 startet dann die Zusammenlagerung vieler C9 (Polymerisierung von C9), da von C9 mindestens 9 Moleküle benötig werden.
  - C5bC6C7C8polyC9 bildet eine Pore im Erreger (sog. Membranangriffskomplexes, MAC = Membrane Attack Complexe), der dadurch zugrunde geht (Lyse).

!!! 64.4 Warum führt der C1-Inhibitor-Mangel zu Ödemen?

- Der Mangel an C1-Inhibitor führt zu einer chronischen Komplementaktivierung. Dadurch fallen die Komplementspaltprodukte der Faktoren C2 und C4 vermehrt an. C2a wird weiter zu **C2-Kinin** abgebaut, das Ödeme verursacht.
- C1-Inhibitor hemmt neben C1 auch die Aktivität von Kallikrein. Durch einen C1-Inhibitor-Mangel ist die Hemmung des Kallikreins dementsprechend verringert. Kallikrein steigert die Bildung von **Bradykinin**, das ebenfalls Ödeme hervorruft.

Kommentar

Komplementsystem: Das Komplementsystem gehört zur **humoralen unspezifischen Abwehr**. Bei seiner Entdeckung fand man heraus, dass es die antibakterielle Wirkung der Antikörper verstärkt (komplementiert). Es besteht aus **Plasmaproteinen**, die von der **Leber** gebildet werden. Das System kann auf dem klassischen Weg, dem alternativen Weg oder dem Lektin-Weg aktiviert werden (s. Antwort zur Frage 64.2). Es wird eine Kaskade in Gang gesetzt, die der Blutgerinnungskaskade ähnelt. Alle drei

→ Fall 64 Seite 64

Wege münden in eine gemeinsamen Endstrecke (s. Antwort zur Frage 64.3).

Komplementfaktor C1: Der **klassische Aktivierungsweg** beginnt mit dem Komplementfaktor C1. Der Faktor ist aus den drei Untereinheiten **C1 q**, **C1 r** und **C1 s** aufgebaut. **C1 q bindet an den F_C-Teil von IgM und IgG, welche an ein Antigen gebunden sind.** Da C1 q **mindestens zwei Bindungen** ausbilden muss, um die Kaskade in Gang zu setzen, ist IgM als Pentamer ein sehr viel stärkerer Aktivator des Komplementsystems als IgG. IgA, IgD und IgE können die Komplementkaskade nicht starten. Durch die Bindung von C1 q an den Antigen-Antikörper-Komplex werden C1 r und C1 s aktiviert. Der aktivierte Faktor **C1** löst dann die Komplementkaskade über den klassischen Weg aus.

Regulierung des Komplementsystems: Die drastischen Auswirkungen der Komplementkaskade (Chemotaxis, Opsonisierung und Lyse) machen eine Regulierung notwendig. Durch drei Faktoren wird eine systemische Wirkung des Komplementsystems verhindert:
- Komplementfaktoren wirken nur lokal, da ihr Wirkbereich auf die Oberfläche von Erregern beschränkt ist.
- Komplementfaktoren werden nach Aktivierung rasch durch Hydrolyse inaktiviert.
- Regulatorproteine steuern die Kaskade (z. B. C1-Inhibitor s. unten, Decay-Accelerating Factor [DAF] verdrängt Bb oder C2 b von C3 b und beschleunigt dadurch den Zerfall der C3-Konvertasen).

Hereditäres Angioödem (HAE): Dem **autosomal-dominant vererbten** hereditären Angioödem liegt ein **Mangel oder Defekt des C1-Inhibitors** zugrunde. Der C1-Inhibitor hemmt die Aktivität von Faktor C1 r und C1 s, Blutgerinnungsfaktor XIIa (Hagemann Faktor) und Kallikrein. Er ist – wie α_1-Antitrypsin und Antithrombin III – ein Serumprotease-Inhibitor. Leitsymptom des HAE ist die immer wieder auftretende **Ödembildung in Haut und Schleimhäuten** (s. Fallbeispiel und Antwort zur Frage 34.4). Besonders betroffen sind Gesicht, Extremitäten, Larynx und Gastrointestinaltrakt. Die Schleimhautödeme können gastrointestinale Beschwerden wie Übelkeit, Erbrechen und Durchfälle hervorrufen. Das Larynxödem kann zu Atemnot und Ersticken führen. Diagnostisch sind Familienanamnese (autosomal-dominanter Erbgang), der Mangel oder ein Defekt des C1-Inhibitors wegweisend. Bei Atemnot muss der Patient Sauerstoff erhalten, bei Erstickungsgefahr muss er künstlich beatmet werden. Die intravenöse Zufuhr von C1-Inhibitor kann eine lebensrettende Maßnahme für den Patienten sein.

ZUSATZTHEMEN FÜR LERNGRUPPEN

Interleukine und Interferone

Histaminvermitteltes Angioödem, Urtikaria

Lysozym

Zelluläre unspezifische Abwehr

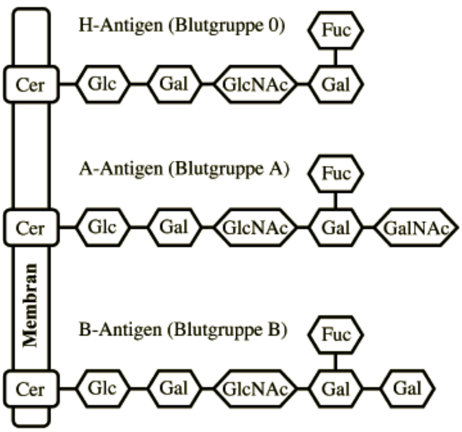
Aufbau von Antikörpern

→ Fall 64 Seite 64

65.1 Was versteht man unter „Blutgruppe"?
Auf der Außenseite der Erythrozytenmembran sind Lipide und Proteine mit **Oligosaccharidketten** verknüpft, sog. Glykosylierung von Lipiden (→ Glykolipide) und Proteinen (→ Glykoproteine). Diese Oligosaccharidketten, aber auch Proteine selbst wie das Rhesusantigen, geben den Erythrozyten ihre **immunologische Spezifität**. Man spricht von Blutgruppe bzw. Blutgruppenantigen.

65.2 Erläutern Sie den molekularen Aufbau der Blutgruppenantigene A, B und 0!

- **Grundgerüst aller 3 Blutgruppenantigene:** Membranlipid (**Ceramid** = Sphingosin + Fettsäure) + **5 Zucker**: Glukose (Glc), Galaktose (Gal), N-Acetyl-Galaktosamin (GlcNAc), Galaktose (Gal), Fukose (Fuc)
- Dieses Grundgerüst wird auch als **H-Antigen** bezeichnet und ist Merkmal der **Blutgruppe 0**.
- Erweiterung des Grundgerüstes um **N-Acetyl-Galactosamin** (GlcNAc) ergibt das **A-Antigen** (→ **Blutgruppe A**)
- Erweiterung des Grundgerüstes um **Galaktose** (Gal) ergibt das **B-Antigen** (→ **Blutgruppe B**)



Aufbau der Blutgruppenantigene

65.3 Ordnen Sie den einzelnen Blutgruppen-Genen (A, B und 0) das durch die entsprechende Glykosyltransferase übertragene Monosaccharid sowie das entstehende Blutgruppenantigen (A, B und H) zu!
Das bei fast allen Menschen aktive **0-Gen** kodiert für die **Fukosyl-Transferase**, die **Fukose** auf eine Vorläufersubstanz überträgt, so dass das **H-Antigen** entsteht. Die von Mensch zu Mensch unterschiedlichen AB0-Blutgruppen entstehen durch **Kombination der Eltern-Allele**. So vererbt jedes Elternteil jeweils ein aktives A-, B- oder 0-Gen:

- Ein aktives **A-Gen** kodiert für die **Glykosyltransferase**, die **N-Acetyl-Galaktosamin** auf das H-Antigen überträgt, so dass ein **A-Antigen** daraus entsteht.
- Ein aktives **B-Gen** kodiert für die **Glykosyltransferase**, die **Galaktose** auf das H-Antigen überträgt, so dass ein **B-Antigen** daraus entsteht.
- Das aktive **0-Gen** ist stumm und lässt das **H-Antigen** unverändert.

65.4 Erklären Sie die Vorgänge bei der N-Glykosylierung von Proteinen zu Glykoproteinen!

- Die N-Glykosylierung von Proteinen beginnt im endoplasmatisches Retikulum (ER). Dazu bauen spezifische **Glykosyltransferasen** ein Oligosaccharid aus den nukleosiddiphosphat (**NDP**)-aktivierten **Monosacchariden** UDP-N-Acetyl-Glukosamin, GDP-Mannose und UDP-Glukose auf. Dieses Oligosaccharid wird auf eine Peptidkette übertragen (s. Abb.).
- **Trimmen:** Das Glykoprotein wird durch Hinzufügen und Abspalten von Monosacchariden in **ER** und **Golgi-Apparat** fertiggestellt.

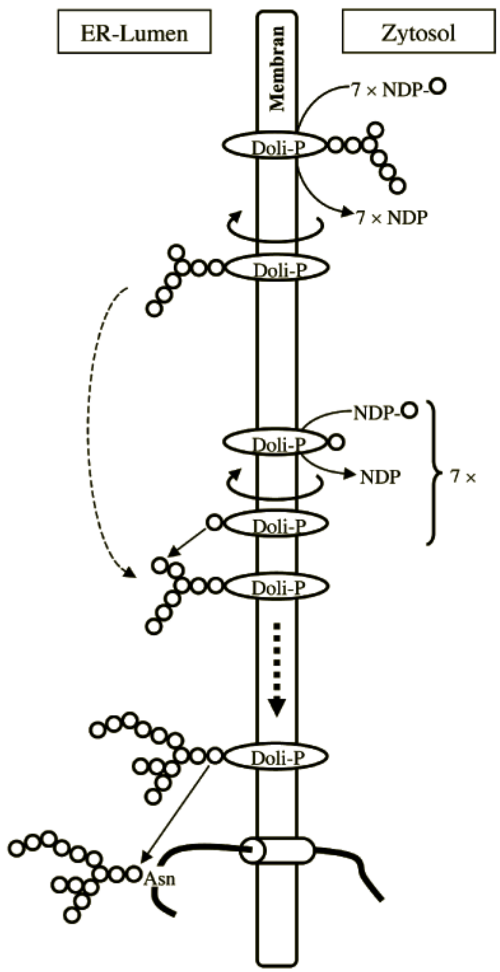
➜ Fall 65 Seite 65

1. Glykosyltransferasen übertragen initial 7 NDP-Monosaccharide auf den ER-Membran-Lipidanker Dolicholphosphat (Doli-P).

2. Translokation: Danach dreht sich das Dolicholphosphat-Oligosaccharid in der Membran, sodass das Oligosaccharid in das ER-Lumen ragt.

3. Glykosyltransferasen im Zytosol übertragen jeweils ein NDP-Monosaccharid auf ein weiteres Dolicholphosphat. Nach Translokation in das ER werden die dolicholphosphatgebundenen Monosaccharide von Glykosyltransferasen mit dem initialen Dolicholphosphat-Oligosaccharid verknüpft. Dieser Vorgang läuft 7-mal ab.

4. Wenn das Dolicholphosphat-Oligosaccharid aus 14 Monosacchariden besteht, überträgt die Oligosaccharyl-Transferase das komplette Oligosaccharid in eine N-glykosidische Bindung auf den Asparaginrest einer neu synthetisierten Peptidkette.



N-Glykosylierung von Proteinen zu Glykoproteinen

Kommentar

Glykosylierung: Hierunter versteht man die Anheftung von Kohlenhydratresten an Lipide (→ Glykolipide) oder Proteine (→ Glykoproteine).

Aufbau und Funktion der Glykolipide: Glykolipide bestehen aus dem Grundbaustein **Ceramid** (= **Sphingosin** + **Fettsäure**), der mit Kohlenhydraten verknüpft wird (s. Fall 22). Sie sind Bestandteil der **extrazellulären Seite der Plasmamembran** und geben dadurch den Zellen

→ Fall 65 Seite 65

ihre **Spezifität**. Außerdem finden sie sich verstärkt in **Membranen des ZNS**.

Synthese und Funktion der Glykoproteine: Zu den **Glykoproteinen** zählen die meisten **Membranproteine** und **sezernierten Proteine** (z. B. Plasmaproteine); zytosolische Proteine dagegen besitzen meist keinen Kohlenhydratanteil. Es gibt zwei **Arten der Protein-Glykosylierung**:

- Bei der häufigeren **N-Glykosylierung** wird das Oligosaccharid über eine **N-glykosidische Bindung** mit einem **Asparaginrest** des Proteins verknüpft. In diesem Fall dient **Dolicholphosphat** bei der Synthese des Oligosaccharids als Träger und das fertige Oligosaccharid wird in einem Schritt auf das Protein übertragen (s. Antwort zu Frage 65.4).
- Bei der **O-Glykosylierung** wird ein Monosaccharid im Golgi-Apparat über eine **O-glykosidische Bindung** mit einem **Serin-** oder **Threoninrest** des Proteins verknüpft und durch Anhängen weiterer Monosaccharide zu einem Oligosaccharid ausgebaut.

Die **Oligosaccharidketten der Glykoproteine** haben zahlreiche **Funktionen**:

- Sie dienen während der Synthese der Glykoproteine **intrazellulär** als **Signal** für die Verpackung in Vesikel und den Transport in bestimmte Zellkompartimente.
- Glykosyltransferasen des endoplasmatischen Retikulums (ER) erkennen fehlgefaltete Proteine und markieren sie durch Anheftung eines Zuckers (sog. Retentionssignal). Chaperonproteine binden an dieses **Retentionssignal** und halten das fehlgefaltete Protein im ER zurück, wo es abgebaut wird.
- Oligosaccharidanteile der Glykoproteine bilden zusammen mit den Oligosaccharidanteilen der Glykolipide der äußeren Plasmamembran einen dichten „Saccharid-Mantel“ (**Glykokalix**), der die Zelle vor mechanischen und chemischen Schäden schützt. Außerdem verleihen Glykoproteine und Glykolipide den Zellen ihre immunologische Spezifität und dienen damit der Zellerkennung.
- **Sezernierte Proteine**, z. B. Plasmaproteine und Proteine der extrazellulären Matrix (z. B. Kollagen), sowie **Rezeptoren der Zellmembran** werden erst durch den **Oligosaccharidanteil funktionstüchtig**.
- **Modifikationen an der Oligosaccharidkette der Plasmaproteine sind ein Signal für deren Abbau**.

AB0-Blutgruppen-System: Von über 20 bekannten Blutgruppensystemen sind AB0- und Rhesus-System wegen ihrer starken immunogenen Wirkung klinisch am bedeutsamsten. Durch Kombination der AB0-Antigene entstehen die **Blutgruppen 0, A, B und AB**. Die Häufigkeit der einzelnen Blutgruppen beträgt in Mitteleuropa: 0 (40 %), A (40 %), B (16 %) und AB (4 %). Den Namen Blutgruppen-Antigene erhielten die AB0-Antigene, als sie von Landsteiner 1901 auf den Erythrozyten gefunden wurden. Erst später wurde klar, dass sie auf vielen Zellen des Menschen und auch auf der Oberfläche von Bakterien vorkommen. AB0-Antigene auf **Darmbakterien** induzieren beim Neugeborenen die **Bildung natürlicher Antikörper**, sog. **Isoagglutinine** (meist **IgM**). Antikörper gegen das eigene Blutgruppen-Antigen werden nicht gebildet, da das eigene Immunsystem beim Gesunden nicht körpereigene Antigene angreift. In der Entwicklung der Immunzellen werden also diejenigen eliminiert, die sich gegen körpereigene Antigene richten. Nach der Landsteiner-Regel bleiben also nur Isoagglutinine gegen fremde Blutgruppenantigene übrig. So finden sich:

- bei Blutgruppe 0 die Anti-A- und Anti-B-Antikörper
- bei Blutgruppe A die Anti-B-Antikörper
- bei Blutgruppe B die Anti-A-Antikörper
- bei Blutgruppe AB keine Antikörper.

Erhält also ein Patient der Blutgruppe A (mit Anti-B-Antikörpern) bei einer fehlerhaften Bluttransfusion Erythrozyten mit dem B-Antigen, so werden diese durch die Isoagglutinine (Anti-A-Antikörper) verklumpt (agglutiniert) und aufgelöst. Solch ein **hämolytischer Transfusionszwischenfall** zeigt sich durch Symptome wie Brennen im Bereich der zuführenden Vene, Juckreiz, Gesichtsrötung, Blutdruckabfall. In schweren Fällen kann es zu einem lebensbedrohlichen allergischen Schock und Nierenversagen kommen.

➜ Fall 65 Seite 65

ZUSATZTHEMEN FÜR LERNGRUPPEN

Vererbung von Blutgruppeneigenschaften

Rhesus-System und Rhesus-Inkompatibilität

Synthese der Glykolipide

Struktur von Antikörpern

N-Acetyl-Neuraminsäure und Asialoglykoproteinrezeptor

66 Lipoproteine

66.1 Stellen Sie allgemein Funktion und Aufbau der Lipoproteine dar!

- **Funktion:** Lösungsvermittlung und Transport von Lipiden im Blutplasma
- **Aufbau:**
  - **Unpolarer hydrophober Kern** aus **Triacylglyzerinen** (Triglyzeriden) und **Cholesterinestern**
  - Nach außen **hydrophile einschichtige Hülle** aus **amphiphilen Lipiden** (Phospholipide und Cholesterin) mit eingelagerten Proteinen (sog. **Apolipoproteine**)
  - Apolipoproteine steuern die Interaktion der Lipoproteine mit Rezeptoren und Enzymen.

66.2 Legen Sie die relative Zusammensetzung der Lipoproteine aus Triglyzeriden, Cholesterin und Proteinanteilen dar und nennen Sie wichtige Apolipoproteine!

Klasse	Triglyzeridanteil	Cholesterinanteil	Proteinanteil	Wichtige Apolipoproteine
Chylomikronen	**90 %**	6 %	1 %	C2, B_{48}
VLDL (very low density lipoprotein)	**50 %**	19 %	10 %	C2, B_{100}
LDL (low density lipoprotein)	10 %	**45 %**	20 %	B_{100}
HDL (high density lipoprotein)	1–5 %	18 %	**50 %**	A1, E

66.3 Erläutern Sie Funktion und Stoffwechsel der Chylomikronen!

- **Funktion:** Transport **exogener Lipide** aus der Nahrung **zu den extrahepatischen Geweben** über Lymphe und Venen
- **Stoffwechsel:**
  - Chylomikronen werden in der **Darmmukosa** gebildet, an die **Lymphe** abgegeben und gelangen im Venenwinkel (Ductus thoracicus) ins **Blut**.
  - **Apolipoprotein C2** auf den Chylomikronen aktiviert die **Lipoproteinlipase (LPL)** auf Endothelzellen.
  - **LPL** spaltet aus Triacylglyzerinen (Triglyzeriden) der Chylomikronen Fettsäuren ab.
  - Die freigesetzten Fettsäuren werden von Fett- und Muskelgewebe gespeichert und verwertet.
  - Chylomikronenreste (**Remnants**) werden mittels **Apolipoprotein B_{48}** über Endozytose in der **Leber** aufgenommen.

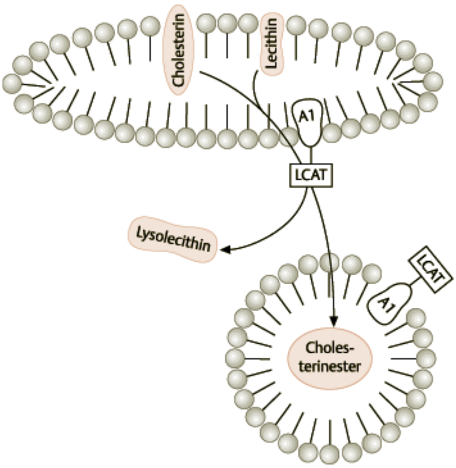
66.4 Erklären Sie Funktion und Prozessierung von LDL durch extrahepatische Zellen!

- **Funktion:** LDL (entstanden aus VLDL) transportieren **Cholesterin zu den extrahepatischen Geweben**
- **Prozessierung:**
  - **LDL** wird über sein **Apolipoprotein B_{100}** an B_{100}-Rezeptoren extrahepatischer Gewebe gebunden.
  - Rezeptorvermittelte Endozytose des **LDL**
  - **Lysosomaler** Abbau und intrazelluläre Freisetzung von Cholesterin
  - Die **Acyl-CoA-Cholesterin-Acyl-Transferase (ACAT)** bildet intrazellulär Cholesterinester zur Speicherung.
  - (Die β-**HMG-CoA-Reduktase** und damit die Cholesterinneusynthese der Zelle wird durch das exogene Cholesterin gehemmt.)

➜ Fall 66 Seite 66

!!! 66.5 Beschreiben Sie Funktion und Wandlung des HDL von der diskoidalen Form in die Kugelform!

- **Funktion:** Transport von **Cholesterin aus den extrahepatischen Geweben zur Leber**
- **Formwandlung:**
  - Bildung von **diskoidalen** (scheibchenförmigen) **HDL** in Leber und Darm
  - Aufnahme von **Cholesterin** aus extrahepatischen Zellmembranen in die **HDL-Hülle**
  - HDL bindet über sein **Apolipoprotein A1** die **Lecithin-Cholesterin-Acyl-Transferase** (**LCAT**). Die LCAT ist ein Sekretionsenzym der Leber und kommt im Serum vor.
  - **LCAT** verestert das **amphiphile Cholesterin** mit einer Fettsäure vom Lecithin in der HDL-Hülle.



Wandlung des HDL von der diskoidalen Form in die Kugelform

  - **Lysolecithin** (Lecithin nach Abgabe einer Fettsäure) diffundiert vom HDL ab.
  - Der **unpolare Cholesterinester** wandert in den **HDL-Kern**; dadurch verändert HDL seine Form von diskoidal zu kugelförmig.
  - **Apolipoprotein E** vermittelt die Aufnahme von **kugelförmigem HDL** in die Leber.

!!! 66.6 Was antworten Sie dem Patienten?

- Der Patient leidet unter einer Hypercholesterinämie (Cholesterin ↑) und einer Hypertriglyzeridämie (Triglyzeride ↑). Außerdem ist das „gute" Cholesterin erniedrigt (HDL ↓) und das „schlechte" erhöht (LDL ↑). Bei dem Patienten liegt somit eine Fettstoffwechselstörung vor (s. auch Kommentar).
- Diese Konstellation der „Blutfette" ist ein Risikofaktor für die Entstehung der Arteriosklerose, der Arterienverkalkung, und damit Verengung und Verstopfung der Arterien. Diese kann alle Gefäße betreffen. Sind die Herzkranzgefäße davon betroffen, kann sich eine koronare Herzkrankheit (KHK) und letztendlich ein Herzinfarkt (wie bei seinem Vater) entwickeln.
- Der Patient sollte zuerst mit einer fettarmen (v. a. cholesterinarmen) Diät versuchen, seine Blutfette zu verbessern. Außerdem verbessern regelmäßige körperliche Bewegung und Gewichtsabnahme bei Übergewicht, Meiden von Nikotin und Alkohol die Blutfette. Hilft dies nicht, müssen lipidsenkende Medikamente eingesetzt werden.

Kommentar

Aufgabe der Lipoproteine: Lipoproteine transportieren im hydrophilen Blutplasma unlösliche Lipide (Triglyzeride und Cholesterin) zu ihren Bestimmungsorten.

Aufbau und Einteilung der Lipoproteine: Alle Lipoproteine sind grundsätzlich gleich aufgebaut: Sie enthalten **amphiphile Lipide** (Phospholipide, Cholesterin), **unlösliche Lipide** sowie **Proteine** (Apolipoproteine) (s. Antwort zur Frage 66.1). Entsprechend ihrer Zusammensetzung und damit ihrer Dichte lassen sich die Lipoproteine in vier Hauptklassen einteilen: **Chylomikronen**, **VLDL**, **LDL** und **HDL** (s. Antwort zur Frage 66.2). Daneben gibt es noch eine Unterklasse der Lipoproteine, das IDL, welches eine Zwischenstellung zwischen VLDL und LDL einnimmt. Es gilt: Je höher der Proteinanteil und je geringer der Lipidanteil aus Triglyzerid und Cholesterin ist, desto höher ist die Dichte der Lipoproteine. Die Dichte nimmt von den Chylomikronen über die very low (VLDL), die intermediate (IDL), die low (LDL) bis zu den high **density** lipoproteins (HDL) zu.

➜ Fall 66 Seite 66

In der **Elektrophorese** wandern die **Chylomikronen** nicht, die **VLDL** mit der prä-β-Fraktion, die **LDL** mit der β-Fraktion und **HDL** mit der α-Fraktion.

Lipoproteinstoffwechsel: Lipoproteine unterliegen einem Stoffwechsel, d.h. sie verändern ständig ihre Zusammensetzung durch Aufnahme und Abgabe von Lipiden und Proteinen (s. auch Abb.).

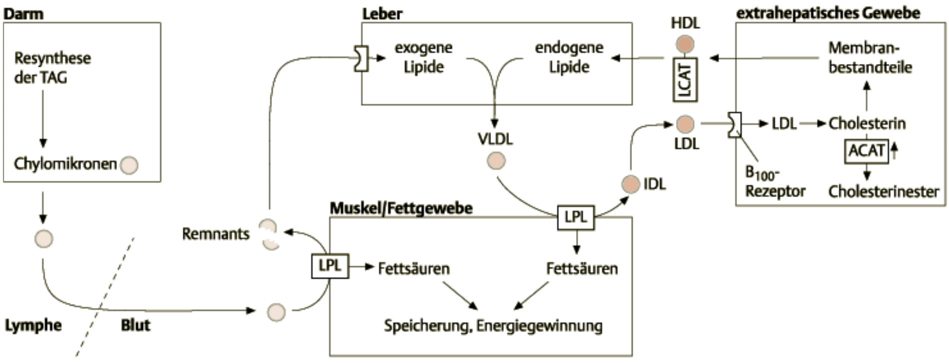
Chylomikronen transportieren exogene Lipide aus der Nahrung über Lymph- und Blutbahn zu den extrahepatischen Geweben, v.a. Muskel- und Fettgewebe. Dort geben sie einen Großteil ihrer Triglyzeride ab. Die Chylomikronenreste (Remnants) werden von der Leber aufgenommen (s. Antwort zur Frage 66.3). Die Leber produziert aus exogenen Lipiden der Remnants und endogenen Lipiden neue Lipoproteine, die VLDL. VLDL transportieren Lipide von der Leber zu den extrahepatischen Geweben. Durch ständige Abgabe von Triglyzeriden der VLDL an die Gewebe ändert sich die Zusammensetzung der Lipoproteine: Der Triglyzeridanteil nimmt ab, der Cholesterinanteil zu. Aus VLDL entsteht dadurch erst IDL, dann LDL. LDL versorgt die extrahepatischen Gewebe mit Cholesterin (s. Antwort zur Frage 66.4).

HDL transportieren überschüssiges Cholesterin von den extrahepatischen Geweben zur Leber zurück (s. Antwort zur Frage 66.5).

Fettstoffwechselstörungen und Arteriosklerose: Unter Fettstoffwechselstörungen werden Hyperlipidämie und Hyperlipoproteinämie zusammengefasst. Als **Hyperlipidämie** bezeichnet man eine **Hypercholesterinämie** (Gesamtcholesterin >240 mg/dl) und/oder eine **Hypertriglyzeridämie** (Triglyzeride >200 mg/dl). Unter einer **Hyperlipoproteinämie** versteht man erhöhte oder veränderte Konzentration der die Lipide transportierenden Lipoproteine (Chylomikronen, VLDL, LDL, HDL); hierbei ist auch die Lipidkonzentration erhöht. Man unterscheidet zwischen primären und sekundären Hyperlipoproteinämien. Primäre Hyperlipoproteinämien beruhen auf genetischen Defekten mit Mutationen von Rezeptoren und Apolipopoproteinen; sekundäre Hyperlipoproteinämien sind weitaus häufiger und Folgen von Übergewicht, Bewegungsmangel, Nikotin- und Alkoholmissbrauch, arterieller Hypertonie, Diabetes mellitus und genetischer Veranlagung.

Fettstoffwechselstörungen begünstigen die Entstehung einer **Arteriosklerose** (Arterienverkalkung). Vor allem eine **erhöhte LDL-Konzentration** ist ein Risikofaktor. Man bezeichnet LDL daher auch als **„schlechtes" Cholesterin**. LDL in **erhöhter Konzentration** kann **rezeptorunabhängig** durch Endothelzellen aufgenommen werden. Cholesterin aus dem LDL lagert sich in den Gefäßwänden ab und löst zusammen mit anderen Faktoren lokal Entzündungsreaktionen aus. In einem meist jahrelangen Prozess verengen sich die Gefäße, bis es zur Unterversorgung des abhängigen Gewebes kommt. Dies kann alle arteriellen Gefäße betreffen und führt zum Beispiel

- zur Verengung von **Herzkranzgefäßen** und damit zum Krankheitsbild der koronaren Herzkrankheit mit Brustschmerz (Angina pectoris). Bei vollständigem Verschluss eines Herzkranzgefäßes kann Herzmuskelgewebe nicht mehr mit Sauerstoff versorgt werden und geht zugrunde (Herzinfarkt).



Lipoproteinstoffwechsel (TAG = Triacylglyzerine, Triglyzeride; LPL = Lipoproteinlipase; LCAT = Lecithin-Cholesterin-Acyl-Transferase; ACAT = Acyl-CoA-Cholesterin-Acyl-Transferase)

➜ Fall 66 Seite 66

- zur Verengung und Verschluss von **hirnversorgenden Arterien**. Dies führt zum Hirninfarkt (Schlaganfall).
- zum Verschluss **peripherer arterieller Gefäße** (sog. periphere arterielle Verschlusskrankheit = pAVK). Häufig betroffen sind die Beinarterien. Die Minderversorgung der Beinmuskulatur mit Sauerstoff führt zu Schmerzen anfangs unter Belastung, später auch in Ruhe. Im schlimmsten Fall stirbt das Bein ab und muss amputiert werden.

Ein Faktor, der vor Arteriosklerose schützt, ist das **HDL**. Dieses bezeichnet man daher auch als **„gutes" Cholesterin** (s. auch Antwort zur Frage 66.6). Es extrahiert Cholesterin aus extrahepatischen Zellmembranen und transportiert es zur Leber zurück.

ZUSATZTHEMEN FÜR LERNGRUPPEN

Aufbau Lecithin, Lysolecithin

Endozytose und lysosomaler Abbau

Primäre Hyperlipoproteinämien (z. B. LDL-Rezeptormangel bei Hyperlipoproteinämie Typ II)

67 ADH, Oxytocin

67.1 Welches Hormon wird normalerweise bei erhöhter Plasmaosmolalität ausgeschüttet und scheint bei diesem Patienten zu fehlen? Wo wird es gebildet und gespeichert?

Bei **erhöhter Plasmaosmolalität** wird v. a. **ADH** (antidiuretisches Hormon; Syn. Adiuretin, Vasopressin) freigesetzt, durch welches **Wasser rückresorbiert** wird. Es wird im **Hypothalamus gebildet**, gelangt über axonalen Transport in die **Neurohypophyse** und wird hier **gespeichert**.

67.2 Welche Wirkungen hat dieses Hormon?

- **Verstärkte Wasserrückresorption** durch Stimulation (über V_2-Rezeptoren) des Einbaus von Wasserkanälchen, sog. Aquaporinen (AQP2), in die Sammelrohrwand: durch diese kann Wasser entlang des osmotischen Gradienten ins Interstitium fließen und so rückresorbiert werden; bei maximaler Wasserrückresorption kann der Urin dabei bis auf die im Interstitium herrschende Osmolarität konzentriert werden
- Vasokonstriktion (über V_1-Rezeptoren)
- Blutdrucksteigerung

67.3 Welches andere Hormon wird in der Neurohypophyse gespeichert, und welche Funktionen hat es?

- **Oxytocin** wird ebenfalls im Hypothalamus gebildet, gelangt über axonalen Transport in die Neurohypophyse und wird dort gespeichert.
- Wirkungen: Milcheinschuss (Milchejektion), Uteruskontraktion beim Geburtsvorgang

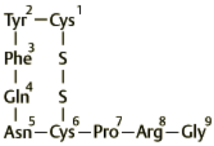
!!! 67.4 Welche Formen des Diabetes insipidus kennen Sie? Erläutern Sie diese kurz!

- **Zentraler Diabetes insipidus:**
  - Durch Störungen der ADH-Synthese im Hypothalamus oder des ADH-Transports zur Hypophyse kommt es zu ADH-Mangel.
  - Ursache sind meist Schädel-Hirn-Traumen (s. Fallbeispiel) oder Schädeltumoren.
- **Nephrogener oder renaler Diabetes insipidus:**
  - Kein oder unzureichendes Ansprechen der Nieren auf ADH (ADH-Resistenz)
  - Ursache sind meist Schädigungen der Sammelrohre bei chronischen Nierenerkrankungen.

Kommentar

Antidiuretisches Hormon (ADH): ADH (Syn. Adiuretin, Vasopressin) ist ein Peptidhormon, wird im Hypothalamus gebildet und gelangt über axonalen Transport in die Neurohypophyse (Hypophysenhinterlappen), wo es gespeichert wird. Es besteht aus neun Aminosäuren. Eine Disulfidbrücke findet sich zwischen den beiden Aminosäuren Cystein an Position 1 und 6.

➜ Fall 67 Seite 67



Struktur des Nonapeptids ADH

Freisetzungsreize für ADH sind:
- **Erhöhung der Plasmaosmolalität**
- **Abnahme des Blutvolumens**
- Acetylcholin
- Nikotin
- Angiotensin II.

Gehemmt wird die ADH-Freisetzung durch **Adrenalin** und **Ethanol**.
Die Wirkungen des ADH spiegeln sich in seinen beiden Namen wieder: Es wirkt **antidiuretisch** (ADH), verringert also das Endharnvolumen und **vasokonstriktorisch** (Vasopressin). Die Wirkungen entfaltet ADH über die beiden Rezeptoren V_1 und V_2 (V steht für Vasopressin) (s. Antwort zur Frage 67.2 und Tab.).

Signaltransduktion und Wirkungen von ADH über V_1- und V_2-Rezeptoren

Rezeptor	Signaltransduktion	Wirkung
V_1	G_q-Protein: IP_3/ DAG und Ca^{2+} ↑	Konstriktion glatter Muskulatur, Blutdruckanstieg
V_2	G_s-Protein: cAMP ↑	Wasserrückresorption durch vermehrten Einbau von Aquaporinen in die renalen Sammelrohre

Oxytocin: Oxytocin ist ein Peptidhormon, wird im Hypothalamus gebildet und gelangt über axonalen Transport in die Neurohypophyse (Hypophysenhinterlappen), wo es gespeichert wird. Es besteht ebenfalls aus neun Aminosäuren.

Freisetzungsreize für Oxytocin sind:
- Dehnung der Uterusmuskulatur während der Geburt
- Saugen des Säuglings an der stillenden Brust.

Dementsprechend sind die wichtigsten Wirkungen des Oxytocins die Förderung der **Uteruskontraktion** und Kontraktion der myoepithelialen Zellen in der Brustdrüse und damit die **Milchejektion**, also Abpressen der Milch in die Ausführungsgänge. Die Milchproduktion wird über Prolaktin gesteuert (s. Fall 8).

Diabetes insipidus: Beim Diabetes insipidus wird in der Niere vermindert Wasser rückresorbiert, die Harnzusammensetzung ist dadurch gestört. Es werden große Mengen stark verdünnten (hypotonen) Harns ausgeschieden (**Polyurie** bis 25 l/d). Die **Plasmaosmolalität ist** dadurch **erhöht**, die **Urinosmolalität vermindert**. Die Patienten leiden unter starkem Durst und trinken sehr viel (**Polydipsie**).

Ursachen für einen Diabetes insipidus können sein:
- Verminderte ADH-Produktion oder -Sekretion, z. B. durch Schädeltumoren, Schädelbestrahlung, Meningitis, Enzephalitis, Schädel-Hirn-Trauma (s. Fallbeispiel), neurochirurgische Eingriffe im Bereich von Hypothalamus oder Neurohypophyse. Man spricht von **zentralem Diabetes insipidus**.
- Vermindertes Ansprechen der Niere auf ADH aufgrund eines Rezeptordefekts. Man spricht von **nephrogenem oder renalem Diabetes insipidus**.

Bei Verdacht auf Diabetes insipidus bestimmt man Plasma- und Urinosmolalität. Dabei sind eine hohe Plasmaosmolalität und niedrige Urinosmolalität richtungweisend. Ein **Durstversuch** kann den Verdacht erhärten: Bei Gesunden wird bei fehlender Wasseraufnahme zunehmend ADH ausgeschüttet, um die Plasmaosmolalität konstant zu halten, die Urinosmolalität steigt dadurch an. Bei Patienten mit Diabetes insipidus bleibt die **Urinosmolalität niedrig** ($<$ 300 mosmol/l), während die **Plasmaosmolalität ansteigt**. Die Diagnose eines Diabetes insipidus kann daher gestellt werden, wenn die Plasmaosmolalität im Durstversuch ansteigt. Um zwischen zentralem und nephrogenem Diabetes insipidus zu unterscheiden, gibt man eine Testdosis ADH. Beim zentralen Diabetes insipidus zeigt das ADH Wirkung, d. h. die Urinosmolalität steigt an, beim nephrogenen Diabetes insipidus bleibt sie dagegen niedrig.

ZUSATZTHEMEN FÜR LERNGRUPPEN

Natriumhaushalt des Körpers

Ursachen von Hypo- und Hypernatriämie

Vermehrte ADH-Sekretion (Ursachen und Symptome)

Aldosteron

ANP

→ Fall 67 Seite 67

68.1 Aus welchen Bestandteilen besteht die Galle? Woher stammen diese, und was sind ihre Aufgaben?

- **Gallensäuren (z. B. Cholsäure, Chenodesoxycholsäure):** Produkt des Cholesterinabbaus; werden zur Emulgierung von Fetten benötigt
- **Gallenfarbstoffe:** Produkt beim Hämabbau
- **Cholesterin:** Ausscheidung über die Galle
- **Phospholipide:** Emulgierung von Fetten, Bildung von Chylomikronen
- Anderes (z. B. Abbauprodukte von Medikamenten, Giftstoffe): Ausscheidung über Darm nach Inaktivierung oder Entgiftung durch Leber

68.2 Welche Aufgaben übernimmt das Pankreas?

- **Exokrines Pankreas (Synthese von Pankreassekret):**
  - Sekretion von Verdauungsenzymen (Proteasen, Lipasen, kohlenhydratspaltende Enzyme, Nukleasen) zur Aufspaltung von Nährstoffen
  - Sekretion von Bikarbonat (HCO_3^-) zur Neutralisierung des sauren Mageninhalts (Chymus) im Duodenum
- **Endokrines Pankreas (Hormonsynthese):**
  - Synthese und Sekretion von Insulin (s. Fall 1) und Glukagon (s. Fall 72) zur Regulation des Blutglukosespiegels
  - Synthese und Sekretion von Somatostatin u. a. zur Hemmung der Salzsäureproduktion des Magens

68.3 Nennen Sie Beispiele für Pankreasenzyme, die in Form inaktiver Vorstufen sezerniert werden! Erläutern Sie, warum dies für einige Pankreasenzyme erforderlich ist, für andere jedoch nicht!

s. Tabelle

Inaktive Vorstufen proteolytischer Enzyme (Proteasen, Zymogene) des Pankreas und deren aktive Form (Enzym)

Zymogen	Enzym
Trypsinogen	Trypsin
Chymotrypsinogen	Chymotrypsin
Proelastase	Elastase
Procarboxypeptidase	Carboxypeptidase
Prophospholipase A_2	Phospholipase A_2

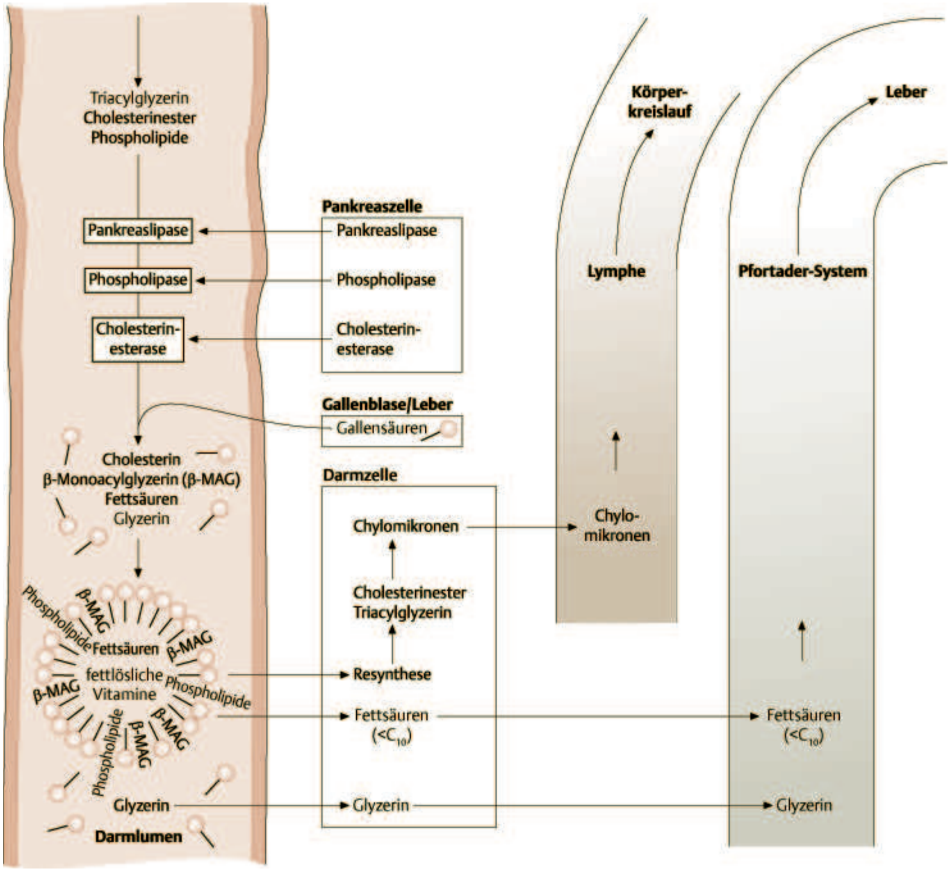
- Proteasen (Trypsin, Chymotrypsin, Elastase, Carboxypeptidase) und Phospholipase A_2 können nicht zwischen körperfremden und körpereigenen Proteinen und Phospholipiden unterscheiden. Um das Pankreas vor Selbstandauung zu schützen, werden diese Enzyme daher als inaktive Vorstufen (Zymogene) sezerniert und erst im Duodenum durch limitierte Proteolyse mittels Enteropeptidasen aktiviert.
- Die Pankreaslipase ist auf Kofaktoren aus der Galle (Co-Lipase) angewiesen, ohne die sie nicht wirken kann. Daher stellt die Sekretion des aktiven Enzyms keine Gefahr dar. Da der menschliche Körper selbst keine Stärke bildet, stellt auch das stärkespaltende Enzym Amylase keine Gefahr für den Körper dar.

68.4 Wie erfolgt die Fettverdauung und -resorption?

90 % der Nahrungsfette sind **Triacylglyzerine (Triglyzeride)**, der Rest besteht aus Cholesterin, Cholesterinestern, Phospholipiden, fettlöslichen Vitaminen und Sphingolipiden. Um Triacylglyzerine resorbieren zu können, müssen sie zunächst emulgiert werden, um genügend Angriffsfläche für die fettspaltenden Enzyme zu schaffen:

- Im Magen: mechanische **Emulgierung der Fette** in Fetttröpfchen mit einem Durchmesser von 0,5–2 µm; eine säurestabile **Magenlipase** spaltet einen geringen Teil der Fette
- Im Duodenum: Durchmischung des fetthaltigen Chymus mit **Gallensäuren** (es entsteht eine noch **feinere Emulgierung**) und **Aufspaltung der Fette durch fettspaltende Pankreasenzyme** (z. B. Pankreaslipase [Triacylglycerin-Lipase], Phospholipase) in **freie Fettsäuren und 2-Monoacylglyzerine** (β-Mo-

➜ Fall 68 Seite 68



Verdauung der Lipide

noacylglyzerine, β-MAG); Cholesterinester werden durch die Cholesterinesterase gespalten.

- Freie Fettsäuren und 2-Monoacylglyzerine bilden in Anwesenheit von Gallensäuren zusammen mit Cholesterin, Phospholipiden, fettlöslichen Vitaminen und anderen Lipiden **Mizellen** mit einem Durchmesser von 20–50 nm.
- Die Mizellen können aufgrund ihrer geringen Größe leicht zwischen die Mikrovilli des Bürstensaums und **aufgrund ihrer Lipophilie direkt über die Zellmembran in die Darmzellen** übertreten.
- In den Darmzellen werden aus Fettsäuren und 2-Monoacylglyzerinen wieder Triacylglyzerine synthetisiert. Der Abtransport der Fette aus den Darmzellen erfolgt durch Chylomikronen über die Lymphe. Im Venenwinkel werden die Chylomikronen in den Körperkreislauf „eingeführt". Dadurch ist gewährleistet, dass die energiereichen Fette nicht von der Leber „abgefangen" werden, sondern gleich den Geweben zufließen.

68.5 Warum ist dieser Vorgang bei der Patientin gestört?

- Fehlt Galle im Darm, so sind auch **zu wenig Gallensäuren** vorhanden, um Fette emulgieren zu können.
- Bei gleichzeitigem Verschluss des pankreatischen Ausführungsganges können auch die **Pankreasenzyme**, die für die Fettverdauung erforderlich sind, nicht mehr sezerniert werden.

→ Dadurch können die Lipide nicht mehr richtig verdaut und damit resorbiert werden. Sie werden teilweise über den Stuhl ausgeschieden. Der Stuhl glänzt fettig (sog. Steatorrhoe).

➜ Fall 68 Seite 68

Galle: Pro Tag werden etwa **500–1000 ml Galle** von der Leber produziert (sog. Lebergalle). Die Lebergalle besteht zu ca. 90% aus Wasser, die übrigen Bestandteile sind:

- **Gallensäuren:** Sie leiten sich vom Cholesterin ab. Die wichtigsten Vertreter sind Cholsäure und Chenodesoxycholsäure. Nach Aktivierung mit Coenzym A können die Gallensäuren mit Glycin oder Taurin gekoppelt werden. So entstehen die Gallensäure-Konjugate Glycocholsäure und Taurocholsäure. Die Ausscheidung der Gallensäuren aus den Leberzellen erfolgt über einen ATP-abhängigen primär-aktiven Transport in die Gallengänge. Nach Nahrungszufuhr werden die Gallensäuren in das Duodenum sezerniert. Sie sind essenziell für die Emulgierung und Resorption lipophiler Substanzen (s. u.).
- **Gallenfarbstoffe (Bilirubin und Biliverdin):** Hierbei handelt es sich um Abbauprodukte des Häms.
- **Cholesterin:** Der menschliche Körper kann Cholesterin nicht abbauen. Die Ausscheidung über die Galle als natives Cholesterin oder in Form von Gallensalzen ist damit die einzige Möglichkeit für den Körper, überschüssiges Cholesterin loszuwerden.
- **Phospholipide:** Sie dienen der Emulgierung von Nahrungsfetten und Bildung von Chylomikronen.

Die Speicherung der Lebergalle erfolgt in der Gallenblase. Da diese nur ein Fassungsvermögen von etwa 60 ml hat, muss die Lebergalle eingedickt werden. Es entsteht die sog. Blasengalle.

Pankreassekret: Pro Tag bildet das Pankreas etwa 2 Liter Pankreassekret. Die wesentlichen Bestandteile des Pankreassafts sind **Bikarbonat (HCO_3^-)** und **Verdauungsenzyme**.

- **Bikarbonat** wird zur Neutralisation des sauren Chymus benötigt und stellt im Dünndarm einen **alkalischen** pH-Wert ein. Dieser wird benötigt, damit die im Dünndarm wirkenden Enzyme aktiv werden können.
- **Verdauungsenzyme** katalysieren die Hydrolyse hochmolekularer Nahrungsbestandteile im Dünndarm. Viele dieser Enzyme werden in Form **inaktiver Vorstufen** (Zymogene) ins Duodenum abgegeben und erst dort durch limitierte Proteolyse aktiviert (s. Antwort zur Frage 68.3). Auf diese Weise wird eine Selbstverdauung des Pankreas verhindert. Als zusätzlichen Schutz enthält der Pankreassaft auch **Trypsininhibitor**, der die Umwandlung von Trypsinogen in Trypsin verhindert. Trypsin wirkt autokatalytisch und würde auch die anderen Proteasen aktivieren und so ebenfalls zu einer Selbstandauung des Pankreas führen. Normalerweise erfolgt die Aktivierung dieser Vorstufen erst im Darmlumen durch die sog. **Enterokinase**, eine Protease der Duodenalschleimhaut, und durch **Trypsin**.
- Verdauungsenzyme, die **nicht als inaktive Vorstufen sezerniert** werden, sind:
  - **Pankreaslipase:** spaltet Triacylglyzerine in freie Fettsäuren und 2-Monoacylglyzerine, zum kleineren Teil auch in Diacylglyzerine.
  - **Amylase:** hydrolysiert $\alpha 1 \rightarrow 4$-glykosidische Bindungen der Kohlenhydrate Stärke und Glykogen. Produkte sind Maltose, Maltotriose, Isomaltose und verschiedene Oligosaccharide.
  - **Cholesterinesterase:** setzt Cholesterin und Fettsäuren frei.
  - **Ribonuklease (RNAse):** spaltet RNA.
  - **Desoxyribonuklease (DNAse):** spaltet DNA.

Die Sekretion des Pankreassafts wird nerval und humoral reguliert. **Parasympathikus** (über seinen Transmitter Acetylcholin) und **Cholezystokinin** (CCK, Pankreozymin) steigern die **Sekretion von Enzymen** in den Pankreassaft. **Sekretin** regt die Ausscheidung eines **bikarbonatreichen Sekrets** aus den Pankreasgangzellen an.

Fettverdauung: s. Antwort zur Frage 68.4.
Zur Aktivierung der Pankreaslipase sind neben der **Co-Lipase Gallensäuren** erforderlich. Ursache ist, dass Fette schlecht wasserlöslich (hydrophob) sind. In einer hydrophilen Umgebung, also auch im Darm, würden sich Fetttröpfchen in kurzer Zeit zu großen Fetttropfen zusammenlagern. Eine Zerlegung und Resorption wäre dann unmöglich. Um genügend Angriffsflä-

➜ Fall 68 Seite 68

che für fettspaltende Enzyme zu schaffen, werden Fette daher mit Hilfe von Gallensäuren emulgiert. Gallensäuren sind amphiphile Substanzen, d.h. sie besitzen einen hydrophilen und einen hydrophoben Anteil. Mit ihrem hydrophoben Anteil lagern sie sich um die Fette, der hydrophile Anteil zeigt nach außen und kann somit die Fette im wässrigen Verdauungssekret löslich halten. Die Fette werden so auch emulgiert, d.h. ihre Zusammenlagerung wird verhindert, so dass sie nun genügend Angriffsfläche für die fettspaltenden Enzyme bieten.

Gallensteinleiden: Etwa 20% der mitteleuropäischen Bevölkerung haben Gallensteine (**Cholelithiasis**). Häufig verursachen sie keine Beschwerden und befinden sich in der Gallenblase, man spricht dann von einer **asymptomatischen Cholezystolithiasis**. Beschwerden verursachen Gallensteine erst, wenn sie zu einer Entzündung der Gallenblase (**Cholezystitis**) führen oder sich in den ableitenden Gallenwegen einklemmen (z.B. **Choledocholithiasis**) und dadurch eine Abflussbehinderung verursachen (s. Fallbeispiel). Eine Choledocholithiasis äußert sich klinisch durch **krampfartige Schmerzen (Koliken) im rechten Oberbauch**. Eine Abflussbehinderung der Galle fällt v.a. durch eine **Entfärbung des Stuhls** und **Steatorrhoe** (Fettstühle durch reduzierte Fettresorption) auf, da weder die für die dunkle Stuhlfarbe verantwortlichen Gallenfarbstoffe (Bilirubin) noch Gallensalze in den Darm gelangen können. Verstopft der Gallenstein den gemeinsamen Ausgang von Ductus pancreaticus und Ductus choledochus, kommt es neben einem Rückstau der Galle auch zu einem Rückstau von Pankreassekret. Es kommt zu einer vorzeitigen Aktivierung der Proteasen im Pankreas; das Pankreas „verdaut sich selbst" (sog. Autodigestion). Dies führt zum klinischen Bild der **akuten Pankreatitis** mit heftigsten Oberbauchschmerzen, vegetativen Begleitsymptomen (Übelkeit, Erbrechen) und Fieber. Es kann sich ein lebensbedrohlicher Schockzustand entwickeln. Um den Stein zu entfernen, wird ein Endoskop über den Mund bis ins Duodenum vorgeführt, die Papille gespalten (Papillotomie) und der Stein extrahiert. Die Beschwerden lassen in der Regel innerhalb von wenigen Tagen nach.

ZUSATZTHEMEN FÜR LERNGRUPPEN

Limitierte Proteolyse als Mechanismus der Enzymaktivierung

Zusammensetzung und Funktion des Dünndarmsekrets

Bildung von Gallensteinen

Anatomie von Pankreas, Gallenblase/-wege, Leber, Duodenum

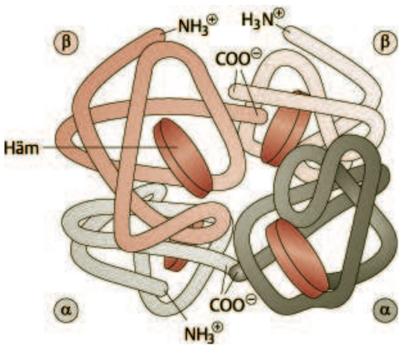
Verdauung von Proteinen und Kohlenhydraten

Endokrines Pankreas α

69 Hämoglobin

69.1 Erklären Sie Aufbau und Funktion von Hämoglobin!

- Hämoglobin (Hb) besteht aus **4 Globinketten** (Peptidketten), die **jeweils ein Häm** als prosthetische Gruppe gebunden haben. Der Mensch kann 4 verschiedene Globinketten synthetisieren (α, β, γ, δ), die zu 3 verschiedenen Hämoglobintypen kombiniert werden können (2 α- und 2 β-Ketten = HbA_1, 2 α- und 2 δ-Ketten = HbA_2, 2 α- und 2 γ-Ketten = HbF [fetales Hämoglobin]). Beim Erwachse-



Struktur des Hämoglobins

➜ Fall 69 Seite 69

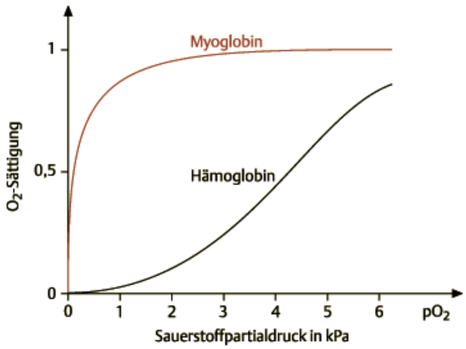
nen bestehen 98 % des Hämoglobins aus **HbA_1**, 2 % aus HbA_2.

- Hämoglobin dient dem **Sauerstofftransport** im Blut, indem es maximal 4 O_2-Moleküle binden kann (pro Häm ein O_2).

69.2 Vergleichen Sie die Sauerstoffbindungskurven von Hämoglobin und Myoglobin!

Die Sauerstoffbindungskurve beschreibt die Sauerstoffbeladung (Sauerstoffsättigung) von Hämoglobin oder Myoglobin in Abhängigkeit vom Sauerstoffpartialdruck (pO_2):

- Die **Sauerstoffbindungskurve des Hämoglobins** zeigt einen sigmoidalen Verlauf, der durch den sog. **kooperativen Effekt** des Hämoglobins bedingt ist: Die Anlagerung eines Sauerstoffmoleküls führt zu einer Konformationsänderung des Hämoglobins und erleichtert so die Anlagerung weiterer Sauerstoffmoleküle an die übrigen Bindungsstellen.
- **Sauerstoffbindungskurve des Myoglobins** verläuft hyperbolisch. Ursache ist, dass Myoglobin nur aus einer Peptidkette besteht und damit nur eine Bindungsstelle aufweist. Hier bindet Sauerstoff entsprechend einer Sättigungskinetik.



Sauerstoffbindungskurven von Hämoglobin und Myoglobin

69.3 Wie entsteht 2,3-Bisphosphoglyzerinsäure im Erythrozyten, und welche Funktion hat es?

- 2,3-Bisphosphoglyzerinsäure (2,3-BPG) entsteht in einer Mutase-Reaktion aus dem energiereichen 1,3-BPG der Glykolyse im Erythrozyten. Dabei wird der Phosphatrest aus der energiereichen gemischten Säureanhydridbindung in Position 1 in eine nichtenergiereiche Esterbindung in Position 2 gebracht. Da ständig etwas Energie für die 2,3-BPG-Reaktion verbraucht wird, gewinnt der Erythrozyt in seiner anaeroben Glykolyse etwas weniger als 2 ATP (vgl. Fall 27).
- 2,3-BPG bindet sich zwischen die β-Globinketten des HbA_1 und stabilisiert so die Desoxyform (sauerstofffreie Form) des Hämoglobins. Die Sauerstoffaffinität des Hämoglobins nimmt ab, so dass die Sauerstoffabgabe im Gewebe verbessert wird.

!!! 69.4 Wie entsteht die Sichelzellanämie?

- Durch eine Mutation im Gen der β-Globinkette wird die Aminosäure Glutaminsäure (Glutamat) an Position 6 der β-Kette durch **Valin** ersetzt. Dadurch entsteht das abnorme Hämoglobin HbS.
- Wird die autosomal rezessive Mutation homozygot vererbt, so kommt es zum klinischen Bild der Sichelzellanämie: Die desoxygenierten Erythrozyten verformen sich unter Sauerstoffmangel zu Sichelzellen und verstopfen die kleinen Blutgefäße, so dass die Blut- und damit Sauerstoffversorgung der Gewebe nicht mehr ausreichend gewährleistet ist.

Kommentar

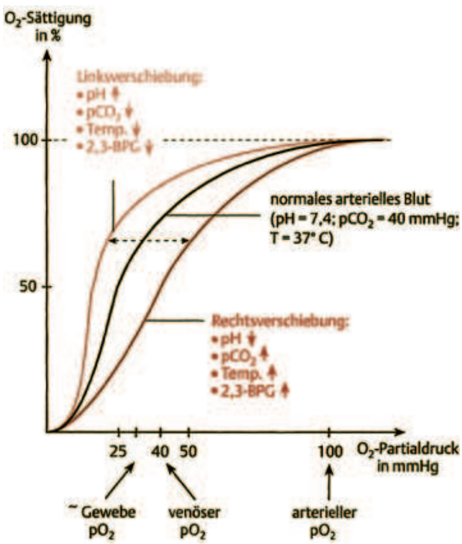
Struktur des Hämoglobins: Hämoglobin ist ein tetrameres Protein, dass aus vier Peptidketten („-globin") besteht. Je zwei der Peptidketten (Globinketten) sind identisch. **Alle vier Globinketten sind mit einem Häm besetzt** (s. Antwort zur Frage 69.1). Die Ketten werden durch nichtkovalente Kräfte zusammengehalten, so dass eine Quartärstruktur entsteht.

Funktion und Sauerstoffbindungskurve des Hämoglobins: Sauerstoff ist ein unpolares Molekül und löst sich nur gering im Blutplas-

➜ Fall 69 Seite 69

ma. Um Sauerstoff im Blut transportieren zu können, wird er an das Hämoglobin in den Erythrozyten gebunden. Die Sauerstoffbeladung (Oxygenierung) erfolgt in der Lunge, die Sauerstoffentsättigung (Desoxygenierung) im Gewebe. Bei Oxygenierung und Desoxygenierung können die Globinketten miteinander kooperieren, d. h. die Anlagerung eines Sauerstoffmoleküls an Hämoglobin führt zu einer Konformationsänderung des Hämoglobins und erleichtert dadurch die Anlagerung weiterer Sauerstoffmoleküle (sog. **kooperativer Effekt**). In der Sauerstoffbindungskurve ist die Beladung des Hämoglobins in Abhängigkeit vom Sauerstoffpartialdruck dargestellt (s. Antwort zur Frage 69.2). In ihrem sigmoidalen Verlauf spiegelt sich der kooperative Effekt des Hämoglobins wieder. Aus ihr lässt sich ableiten:

- Im Bereich niedriger Sauerstoffpartialdrücke (im peripheren Gewebe) wird schon bei geringem Abfall des Sauerstoffpartialdrucks leicht Sauerstoff abgegeben. So wird das Gewebe effektiv mit Sauerstoff versorgt.
- Im Bereich hoher Sauerstoffpartialdrücke (Lunge) sinkt auch bei stärkerem Abfall des Sauerstoffpartialdrucks die Sauerstoffbeladung des Hämoglobins kaum.



Sauerstoffbindungskurve des Hämoglobins sowie Ursachen für Links- und Rechtsverschiebung der Sauerstoffbindungskurve

Die Sauerstoffbindungskurve lässt sich durch verschiedene Faktoren nach links oder rechts verschieben:

- Faktoren, die eine **Rechtsverschiebung** der Sauerstoffbindungskurve bewirken, sind niedriger pH, erhöhter Kohlendioxidpartialdruck (pCO_2), höhere Temperatur und erhöhte 2,3-BPG-Konzentration. Dadurch nimmt die Sauerstoffaffinität ab. Da diese Faktoren beim Menschen vor allem im Gewebe wirken, fördern sie die Sauerstoffabgabe dort.
- Faktoren, die eine **Linksverschiebung** der Sauerstoffbindungskurve bewirken, sind höherer pH, erniedrigter Kohlendioxidpartialdruck (pCO_2), niedrigere Temperatur, niedrige 2,3-BPG-Konzentration. Dadurch nimmt die Sauerstoffaffinität zu. Diese Faktoren wirken vor allem in der Lunge und fördern dort die Sauerstoffaufnahme.

Sichelzellanämie: Die autosomal rezessiv vererbte Sichelzellanämie ist die **häufigste Störung der Hämoglobinbildung**. Sie kommt v. a. bei der afrikanischen Bevölkerung vor. Das Sichelzell-Hämoglobin HbS entsteht durch **Austausch einer Aminosäure** (Punktmutation) in der β-Kette (s. Antwort zur Frage 69.4). Heterozygote Anlageträger sind meist asymptomatisch und besitzen eine erhöhte Resistenz gegenüber Malaria, die daher ein positives Selektionsmerkmal für das Sichelzellenmerkmal darstellt. Bei Homozygoten kommt es zur Sichelzellanämie mit hoher Sterblichkeit bereits im Kindesalter. Wird HbS desoxygeniert, kommt es zur Aggregation der HbS-Moleküle und Formveränderung des Erythrozyten. Dies geschieht vor allem im Gewebe bei erniedrigten Sauerstoffpartialdrücken. Es entstehen Sichelzellen, die starr sind und sich nicht gut verformen lassen. Sie verstopfen daher die Gefäße, so dass die Gewebe nicht mehr ausreichend durchblutet werden, teilweise dadurch sogar absterben. Dies verursacht u. a. **Schmerzen in Knochen und Abdomen** sowie **Atemnot**. Außerdem werden die Erythrozyten verstärkt und schneller abgebaut, so dass daraus eine **Anämie** resultiert.

Die Diagnose lässt sich mithilfe eines Blutausstrich stellen, mit dem sich die Sichelzellen darstellen lassen (s. Fallbeispiel).

Die Patienten sollten Sauerstoffmangelzustände meiden und ausreichend Flüssigkeit zu

→ Fall 69 Seite 69

sich nehmen, um die Fließfähigkeit des Blutes positiv zu beeinflussen. Eine ursächliche Therapie ist die Knochenmarktransplantation bei homozygoten Patienten.

ZUSATZTHEMEN FÜR LERNGRUPPEN

Erythrozytenparameter (MCV, MCH, MCHC)

CO_2-Transport über Carboanhydrase

Thalassämie

! 70 Kanzerogenese

70.1 Nennen Sie verschiedene Ursachen von Krebserkrankungen!

- Krebserkrankungen werden durch Veränderungen der DNA verursacht → „Anschalten" von sog. Krebsgenen (Onkogene und mutierte Tumorsuppressorgene)
- Erst mehrere genetische Mutationen führen zur Umwandlung einer normalen Zelle in eine Krebszelle.
- Ursachen können z. B. sein:
  - Chemische Schadstoffe (z. B. Tabakrauch)
  - Physikalische Schadstoffe (z. B. ionisierende Strahlung)
  - Tumorviren (z. B. humane Papillomaviren bei Zervixkarzinom)
  - Falsche Ernährung (z. B. hoher Fettgehalt, niedriger Gehalt an Ballaststoffen)
  - Keimbahnmutationen (z. B. bei familiärer adenomatöser Polyposis [FAP] – eine Erkrankung, bei der vom Drüsenepithel des Kolons viele Geschwulste gebildet werden, die immer bösartig entarten)

70.2 Erläutern Sie die Begriffe Protoonkogen und Onkogen!

- **Protoonkogene:**
  - Gene von großer Bedeutung für das **normale Zellwachstum**
  - Die physiologischen Genprodukte der Protoonkogene lassen sich in verschiedene Gruppen einteilen: Wachstumsfaktoren, Rezeptoren für Wachstumsfaktoren, G-Proteine, Kinasen, zytosolische Hormonrezeptoren, Transkriptionsfaktoren.
  - Durch Mutation können Protoonkogene in Onkogene umgewandelt werden, die Mutation **eines** Allels wirkt sich bereits aus.
- **Onkogene:**
  - Gehen durch Mutationen aus zellulären Protoonkogenen hervor (**zelluläre (c-)Onkogene**) oder wurden durch Viren in das Genom einer Zelle eingeschleust (**virale (v-)Onkogene**)
  - Führen zu einer enthemmten Zellproliferation und einem verlängerten Überleben der betroffenen Zelle

70.3 Was wissen Sie über Tumorsuppressorgene? Geben Sie ein Beispiel!

- Ihre Genprodukte sind physiologische **Inhibitoren des Zellwachstums**
- Mutationen in **beiden** Allelen führen zu einem Verlust des hemmenden Einflusses
- Beispiel: Das **Tumorsuppressorgen Trp53** (früher: **p53**) produziert das Protein Trp 53. Trp 53 wird bei DNA-Schädigung verstärkt von der geschädigten Zelle produziert. Es führt zum Stillstand des Zellzyklus in der G_1-Phase und wirkt als Transkriptionsfaktor, der die verstärkte Herstellung apoptoseinduzierender Proteine induziert (z. B. Bax, s. Fall 25). Dadurch kann die Apoptose geschädigter Zellen eingeleitet werden. Bei Funktionsverlust von Trp 53 durch Mutation im Tumorsuppressorgen p53 werden die geschädigten Zellen nicht mehr zerstört, sondern können überleben und sich unkontrolliert vermehren. Bei 50 % aller malignen Tumoren wird eine Mutation des Tumorsuppressorgens Trp53 beobachtet. Bis heute konnten bereits mehr als 4500 Mutationen in diesem Gen nachgewiesen werden.

→ Fall 70 Seite 70

!!! 70.4 Was können die molekularen Ursachen der Aktivierung eines Protoonkogens zum Onkogen sein? Geben Sie Beispiele!

- **Punktmutation:** Basenaustausch in einem kodierenden DNA-Abschnitt kann zu einer veränderten Aminosäuresequenz des Proteins führen (z. B. beim Protoonkogen ras).
- **Genamplifikation:** Vervielfachung eines Gens (z. B. durch Amplifikation des HER-2-Protoonkogens [**h**uman **e**pidermal growth factor **re**ceptor 2] findet eine Überexpression des HER-2-Rezeptors statt; dies wird bei 20–30 % aller Patientinnen mit Mammakarzinom beobachtet).
- **Translokation:** DNA-Abschnitte werden in andere Bereiche des Genoms verschoben; es entstehen sog. Hybridgene, deren zelluläres Produkt ein Fusionsprotein ist (z. B. Verschiebung des abl-Protoonkogens auf Chromosom 22 [Philadelphia-Chromosom] bei chronisch myeloischer Leukämie).

Kommentar

Krebsentstehung (Kanzerogenese): Krebs entsteht, wenn eine zuvor gesunde Zelle durch mehrere Mutationen der DNA in ihrem natürlichen Verhalten gestört wird. Im gesunden Gewebe herrscht ein Gleichgewicht zwischen Zellproliferation und Zelltod (Apoptose). Durch mehrfache Mutationen – man schätzt, dass in einem spontan entstehenden Tumor etwa 10 000 Genveränderungen stattgefunden haben müssen – geht dieses Gleichgewicht verloren. Bei diesen Veränderungen handelt es sich um Punktmutationen, Amplifikationen oder Translokationen (s. Antwort zur Frage 70.4). Sie können durch verschiedene krebsauslösende Faktoren verursacht werden (s. Antwort zu Frage 70.1).

Protoonkogene, Onkogene und Tumorsuppressorgene: **Protoonkogene** kodieren für Proteine, die von großer Bedeutung für das **normale Zellwachstum** sind. Durch die o.g. Mechanismen (Mutation, Genamplifikation, Translokation) können Protoonkogene in **Onkogene** umgewandelt werden. Im Gegensatz zu den Protoonkogenen entziehen sich Onkogene einer physiologischen Regulation. Da die Produkte der Onkogene an zentralen Stellen in das Zellwachstum eingreifen, kann eine Daueraktivierung zur Krebsentstehung führen (s. Antwort zur Frage 70.2). Neben **Onkogenen** haben auch **Tumorsuppressorgene** (**Antionkogene**) eine Schlüsselfunktion bei der Krebsentstehung. Ihre physiologische Funktion besteht in der Hemmung von Wachstum. Durch Veränderungen in beiden Allelen eines Tumorsuppressorgens kann das Wachstumsverhalten einer Zelle verändert und damit die Tumorentstehung gefördert werden (s. Antwort zur Frage 70.3). Onkogene und Tumorsuppressorgene werden auch als **Krebsgene** bezeichnet.

Krebs: Nach Herz-Kreislauferkrankungen sind Krebserkrankungen (Syn. bösartige/maligne Neubildungen/Tumoren) die häufigste Todesursache in der westlichen Welt. Je nach Ursprung der bösartigen Neubildung unterscheidet man:

- **Karzinome**, die sich von epithelialem Gewebe ableiten
- **Sarkome**, die sich von mesenchymalem Gewebe ableiten.

Kennzeichen einer Krebserkrankung sind:

- **Infiltrierendes Wachstum**, d. h. Krebszellen überschreiten die Gewebegrenzen und wachsen in benachbartes Gewebe ein
- **Destruierendes Wachstum**, d. h. Krebszellen zerstören umliegendes Gewebe
- **Metastasenbildung**, d. h. Krebszellen „siedeln“ sich über Blut- und Lymphgefäße in anderen Geweben ab.

Der häufigste Krebs bei Männern ist das Prostatakarzinom, bei Frauen der Brustkrebs (Mammakarzinom).

Mammakarzinom (Brustkrebs): In den Ländern Nordamerikas und Nord-/Mitteleuropas muss jede **8. bis 10. Frau** damit rechnen, im Laufe ihres Leben an Brustkrebs zu erkranken. In Deutschland gibt es etwa 40 000 Neuerkrankungen pro Jahr. Die Ursachen des Mammakarzinoms sind nach wie vor unklar. Verschiedene Risikofaktoren konnten ausgemacht werden, z. B. Brustkrebserkrankung bei einem anderen Familienmitglied, frühes Einsetzen der Menarche (erste Regelblutung vor dem 12. Lebensjahr), Kinderlosigkeit, Erkrankung der gegen-

→ Fall 70 Seite 70

seitigen Brust, Keimbahnmutationen in bestimmten Krebsgenen (z. B. BRCA1-/2-Gen, Trp53). Typischer Befund beim Mammakarzinom ist der **derbe, nichtdruckschmerzhafte Knoten in der Brust**. Häufig wird der Knoten zuerst von der Frau durch Selbstuntersuchung getastet (s. Fallbeispiel). Neben Anamnese und körperlicher Untersuchung sind wichtige Untersuchungsmethoden Ultraschalluntersuchung (**Sonographie**), Röntgen der Brust (**Mammographie**) und Magnetresonanztomographie (MRT). Therapeutisch sollte der Tumor **möglichst vollständig operativ entfernt werden**. Postoperativ sind evtl. noch weitere Therapiemaßnahmen erforderlich (z. B. Strahlentherapie, Chemotherapie).

ZUSATZTHEMEN FÜR LERNGRUPPEN

Virale Onkogene

Arten von Mutationen (z. B. Deletion, Insertion)

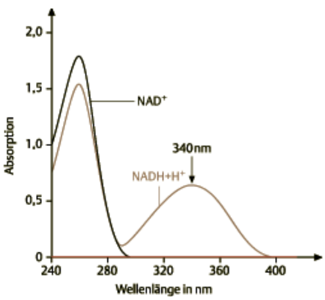
DNA-Reparaturmechanismen

Apoptose

71 Enzyme und Koenzyme

71.1 Erklären Sie, wie der optisch-enzymtische Test mit NADH+H$^+$ abläuft!

- NADH+H$^+$ hat im Vergleich zu NAD$^+$ ein zusätzliches Absorptionsmaximum bei der Wellenlänge 340 nm (s. Abb.). Wird in einer enzymatischen Reaktion nun NAD$^+$ zu NADH+H$^+$ reduziert, so nimmt die Absorption bei 340 nm im Verlauf der Reaktion zu. Die Geschwindigkeit der Zunahme dieser Absorption entspricht der Zunahme an NADH+H$^+$ und damit der Geschwindigkeit der gesamten katalysierten Reaktion, also der katalytischen Aktivität des Enzyms. Voraussetzung für diesen Test ist, dass das zu untersuchende Enzym selbst NAD$^+$ zu NADH+H$^+$ umsetzt. Ein Beispiel ist die LDH (Laktatdehydrogenase, s. Fall 27), weil diese Reaktion das Koenzym NAD$^+$ verwendet. Eine andere Möglichkeit ist, dass das zu untersuchende Enzym einen Stoff produziert, der in einer Hilfsreaktion durch ein anderes Enzym weiter umgesetzt wird, dessen Koenzym dann NAD$^+$ ist.

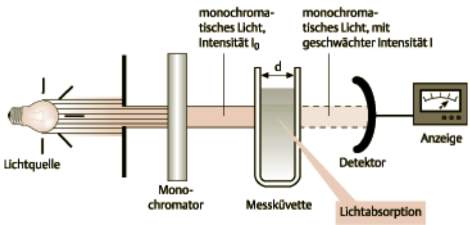


Absorptionsspektren von NAD$^+$ und NADH+H$^+$ (NADH+H$^+$ weist bei 340 nm ein zusätzliches Absorptionsmaximum auf)

- Zur Messung der Absorptionsänderung braucht man ein Spektralphotometer, bei dem Licht der Wellenlänge 340 nm durch eine Messküvette mit dem Versuchsansatz gestrahlt wird. Die Absorption ergibt sich aus dem negativen Logarithmus der geschwächten Strahlenintensität I durch die Anfangsintensität I_0. Das Lambert-Beer-Gesetz beschreibt die Extinktion E als Maß der

Absorption: $E = -\log \frac{I}{I_0} = \varepsilon * c * d$

(E = Extinktion, ε = molarer Extinktionskoeffizient, c = Konzentration des absorbierenden Stoffes, d = Schichtdicke der Küvette).



Aufbau eines optisch-enzymatischen Tests

71.2 In welchen Einheiten wird die katalytische Aktivität von Enzymen angegeben?

- Enzymaktivität = Geschwindigkeit einer enzymkatalysierten Reaktion in mol/s (= **Katal [kat]**), d. h. Enzymmenge, die pro Sekunde 1 mol Substrat umsetzt

➜ Fall 71 Seite 71

- Internationale Einheit **U** (**unit**) = 1 μmol/min (entspricht 16,7 nkat)
- Beispiel: Normbereich der Kreatinkinase (CK) für Erwachsene 10–80 U/l. Eine Erhöhung der Serumkonzentration der CK kann beim Herzinfarkt durch die Labordiagnostik festgestellt werden.

71.3 Was sind Koenzyme? Nennen Sie Beispiele!

- Koenzyme sind Faktoren, die als Hilfsmoleküle an enzymatischen Reaktionen teilnehmen. Häufig leiten sie sich von Vitaminen ab.
- Koenzyme können Elektronen oder Gruppen vorübergehend übernehmen und wieder abgeben.
- Koenzyme können frei vorliegen oder fest an ein Enzym gebunden sein. Ist ein Koenzym fest mit dem Enzym verknüpft, nennt man es auch prosthetische Gruppe.

Übersicht über die wichtigsten Koenzyme

Koenzym	Funktion	Beteiligtes Vitamin	Beispiel
$NAD(P)^+$	überträgt $2e^-$ und $1H^+$	Niacin	Malatdehydrogenase, Glukose-6-P-Phosphat-Dehydrogenase
FAD, FMN	überträgt $2e^-$ und $2H^+$	Riboflavin	Succinatdehydrogenase
Liponamid	überträgt $2e^-$ und $2H^+$	-	Pyruvatdehydrogenase
Ubichinon (Coenzym Q)	überträgt $2e^-$ und $1H^+$	-	Atmungskette
Cytochrome	übertragen $1e^-$	-	Atmungskette
S-Adenosylmethionin	überträgt Methylgruppe	-	Adrenalinsynthese (Phenylethanolamin-N-Methyltransferase
NuKleosidphosphate	übertragen Phosphate, Ribosephosphate usw.	-	Hexokinase (ATP), Glykogensynthase (UDP)
Thiaminpyrophosphat	überträgt Hydroxyalkylreste	Thiamin (B_1)	Pyruvatdehydrogenase
Biotin	überträgt Carboxylgruppen	Biotin	Pyruvatcarboxylase
Tetrahydrofolat	überträgt C_1-Gruppen	Folat	Purinsynthese
Coenzym A	überträgt Acylreste	Pantothensäure	Acyltransferasen
Pyridoxalphosphat (PALP)	überträgt Aminogruppen	Pyridoxin (B_6)	Transaminasen, z. B. AST

71.4 Nennen Sie die verschiedenen Enzymklassen! Welche Reaktionen katalysieren sie jeweils? Nennen Sie Unterklassen und Beispiele!

Enzymklassen

Hauptklasse	Reaktionstyp	Wichtige Unterklassen	Beispiele
1. Oxidoreduktasen	$A_{red} + B_{ox} \rightleftharpoons A_{ox} + B_{red}$	Dehydrogenasen, Oxidasen, Mono- und Dioxygenasen, Reduktasen	Alkoholdehydrogenase Laktatdehydrogenase Pyruvatdehydrogenase Monoaminooxidase, MAO Glutathionreduktase
2. Transferasen	$A\text{-}B + C \rightleftharpoons A + B\text{-}C$	C_1-Transferasen Aminotransferasen Glykosyltransferasen Phosphotransferasen	Katechol-O-Methyltransferase (COMT) Aspartattransaminase (AST) Hexokinase Glykogenphosphorylase
3. Hydrolasen	$A\text{-}B + H_2O \rightleftharpoons A\text{-}H + B\text{-}OH$	Esterasen, Peptidasen, Glykosidasen	Phospholipase A_2 Trypsin α-Amylase Acetylcholinesterase
4. Lyasen	$A + B \rightleftharpoons A\text{-}B$	C-C-Lyasen, C-O-Lyasen C-N-Lyasen	Pyruvatdecarboxylase Aldolase Carboanhydrase
5. Isomerasen	$A\text{-}B\text{-}C \rightleftharpoons C\text{-}A\text{-}B$	cis-trans-Isomerasen, Epimerasen	Methylmalonyl-CoA-Mutase DNA-Topoisomerase
6. Ligasen	$A{+}B + ATP \rightleftharpoons A\text{-}B + ADP$	C-C-Ligasen, C-O-Ligasen C-N-Ligasen	Pyruvatcarboxylase Glutaminsynthetase

→ Fall 71 Seite 71

71.5 Nennen Sie Möglichkeiten der Regulation von Enzymen!

- **Substratkonzentration:** Eine Erhöhung der Substratkonzentration führt zur Erhöhung der Geschwindigkeit der enzymatischen Reaktion bis zur Sättigung des Enzyms (s. Fall 49).
- **Negative Rückkopplung (Produkthemmung):** Bestimmte Enzyme werden durch ihr eigenes Produkt (z. B. Hexokinase) oder durch das Endprodukt der Synthesekette gehemmt (z. B. δ-ALA-Synthase). Die negative Rückkopplung erfolgt dabei kompetitiv am katalytischen Zentrum oder allosterisch.
- **Allosterische Regulation:** Allosterische Regulatoren knüpfen außerhalb des katalytischen Zentrums am Enzym an. Allosterische Aktivatoren stabilisieren die aktive Form des Enzyms (z. B. aktivieren AMP und ADP die Phosphofruktokinase der Glykolyse). Allosterische Inhibitoren stabilisieren die inaktive Form (z. B. hemmt Häm die δ-ALA-Synthase).
- **Induktion und Repression der Enzymsynthese:** Signale (häufig Hormone) führen zur verstärkten oder verringerten Transkripition des Enzymgens, welches über die veränderte Enzymsynthese die Enzymaktivität beeinflusst.
- **Interkonvertierung:** Kinasen können an interkonvertierbaren Enzymen OH-Gruppen mit einem Phosphatrest beladen (Phosphorylierung); Phosphatasen spalten diesen Phosphatrest vom Enzym wieder ab (Dephosphorylierung). Der Phosphatrest entspricht einem molekularem An-/Aus-Schalter, da die Aktivität des interkonvertierbaren Enzyms von der Phosphorylierung abhängt: Bestimmte Enzyme sind phosphoryliert aktiv und dephosphoryliert inaktiv (z. B. Triacylgylzerinlipase), während andere Enzyme phosphoryliert inaktiv und dephosphoryliert aktiv sind (z. B. Pyruvatdehydrogenase).
- **Limitierte Proteolyse:** Einige Enzyme werden als inaktive Vorstufen (Proenzym) synthetisiert. Durch definierte Abspaltung eines Teils ihrer Peptidkette werden sie aktiviert (limitierte Proteolyse, z. B. Serinprotease in der Gerinnungskaskade).

Kommentar

Funktion von Enzymen und Koenzymen: Enzyme sind **Biokatalysatoren**, die bestimmte Substrate umsetzen und so den koordinierten Stoffwechsel einer Zelle ermöglichen. Sie **erhöhen die Reaktionsgeschwindigkeit, indem sie die Aktivierungsenergie herabsetzen**.

Neben Substraten und Enzymen nehmen häufig **Koenzyme** an Reaktionen teil. Diese können Elektronen oder Gruppen übertragen. In einer Analogie könnte man ein Enzym als Arbeiter und das Koenzym als Werkzeug bezeichnen (s. Antwort zur Frage 71.3).

Nachweis von Enzymaktivität: Es ist sehr aufwendig Enzymmengen in biologischen Flüssigkeiten wie dem Blutserum direkt zu bestimmen. Daher misst man die katalytische Aktivität der entsprechenden enzymatischen Reaktion, also mit welcher Geschwindigkeit neue Substrate entstehen. So kann man davon den Enzymgehalt in einer Probe ableiten: So ist der Enzymgehalt in einer Probe umso höher, je höher die katalytische Aktivität ist.

In so einem Test müssen die Substrate der Reaktion im Überschuss vorhanden sein, damit die Reaktionsgeschwindigkeit nur von der Enzymmenge abhängig ist. Die Enzymaktivität ergibt sich dann aus dem Substratumsatz pro Zeiteinheit. Eine gebräuchliche Methode die Bildung neuer Substrate zu messen, ist der optisch-enzymatische Test (s. Antwort zu Frage 71.1).

Herzinfarkt: Beim Herzinfarkt (Syn. Myokardinfarkt) tritt akut ein **Verschluss einer Koronararterie** durch einen Thrombus auf. Dadurch werden Herzmuskelzellen **nicht mehr mit Sauerstoff und Substraten versorgt und sterben ab**. Die Mangelversorgung führt zu Schmerzen und Engegefühl in der Brust (**Angina pectoris**). Die Schmerzen können auch ausstrahlen, z. B. in den linken Arm oder Hals. Als Begleitsymptome treten häufig Atemnot, Schweißausbruch, Übelkeit, Erbrechen und Todesangst auf.

Diagnostiziert wird ein Herzinfarkt u. a. mit Hilfe von **EKG** und Bestimmung von Markern

➜ Fall 71 Seite 71

wie **intrazellulären Enzymen** (z. B. Kreatinkinase CK und CK-MB, AST [GOT], LDH) und **Proteinen** (Troponin I und T, Myoglobin) im Serum. Diese treten aus den abgestorbenen Herzmuskelzellen aus. Nur einige Enzyme und Proteine sind spezifisch für das Herzmuskelgewebe (CK-MB und die Troponine), die anderen Marker können auch bei Verletzungen von quergestreifter Muskulatur im Serum auftreten.

Die Patienten müssen zuerst **Sauerstoff** erhalten. Mit **Nitrospray** versucht man, die Herzkranzgefäße zu erweitern und das Sauerstoffangebot am Herzen zu verbessern. Dies gelingt allerdings nur bei Angina pectoris, bei der ein Herzinfarkt nicht Ursache für die Beschwerden ist. Schmerzen und Angst erhöhen auch den Sauerstoffbedarf des Herzens und sollten daher medikamentös behandelt werden. **Heparin** und **Aspirin** hemmen ein Anwachsen des Thrombus in der Herzkranzarterie. Mittels **Herzkatheter** (Syn. PTCA = perkutane transluminale Koronarangioplastie) versucht man, die Herzkranzarterie wieder zu eröffnen: Dabei wird ein Katheter durch die Leiste bis in die Herzkranzarterie vorgeschoben, dann wird mithilfe eines Ballons die verstopfte Koronararterie aufgedehnt und evtl. mit einer „Prothese“ versorgt, die das Gefäßlumen offenhält (sog. Stent). Außerdem kann versucht werden, den Thrombus medikamentös aufzulösen. Dabei werden Substanzen intravenös oder direkt über den Herzkatheter verabreicht, die die körpereigene Fibrinolyse aktivieren (z. B. t-PA = Gewebe-Plasminogen-Aktivator).

ZUSATZTHEMEN FÜR LERNGRUPPEN

Isoenzyme

Kompetitive und nichtkompetitive Hemmung

72 Glukagon und molekularer Wirkmechanismus hydrophiler Hormone über G-proteingekoppelte Signaltransduktion

72.1 Beschreiben Sie die Struktur des Glukagons! Wo wird es gebildet?

- Struktur: Peptidhormon (29 Aminosäuren)
- Bildungsort: α-Zellen der Langerhans-Inseln des Pankreas

72.2 Nennen Sie die wichtigsten Wirkungen des Glukagons!

Aufgabe von Glukagon: **Blutglukose** ↑ durch

- Glykogenolyse ↑ (Glykogenphosphorylase ↑)
- Glykolyse ↓ (Phosphofruktokinase ↓, Pyruvatkinase ↓)
- Glukoneogenese ↑ (Phosphoenolpyruvat-Carboxykinase ↑, Fruktose-1,6-Bisphosphatase ↑, Glukose-6-Phosphatase ↑)
- Lipolyse ↑ (Triacylglyzerinlipase ↑ → Bereitstellung von Glyzerin für die Glukoneogenese)

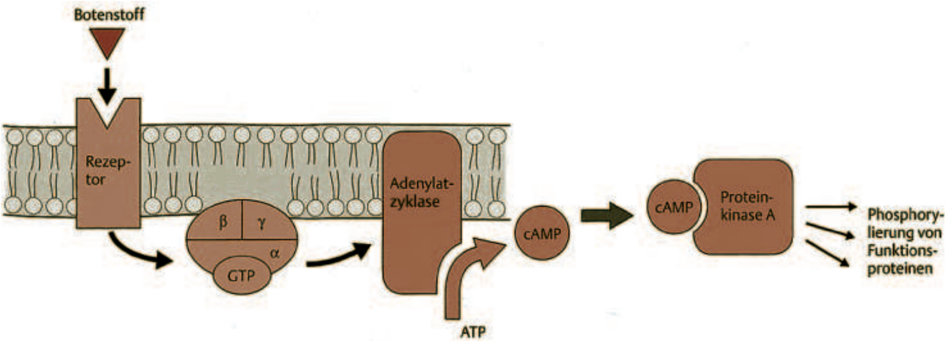
72.3 Beschreiben Sie den Ablauf von der Hormonbindung bis zur Zellantwort!

Extrazelluläre Bindung des Hormons an einen transmembranären Rezeptor einer Zielzelle → Konformationsänderung der intrazellulären Einheit des Rezeptors → Aktivierung eines G-Proteins durch Austausch von GDP gegen GTP an der α-Untereinheit eines G-Proteins → Abspaltung der α-Untereinheit → Aktivierung der Adenylatzyklase → durch Adenylatzyklase vermehrte Bildung von cAMP aus ATP → cAMP aktiviert die Proteinkinase A → Proteinkinase A phosphoryliert zelluläre Proteine: es entsteht eine zelluläre Reaktion auf die Hormonbindung

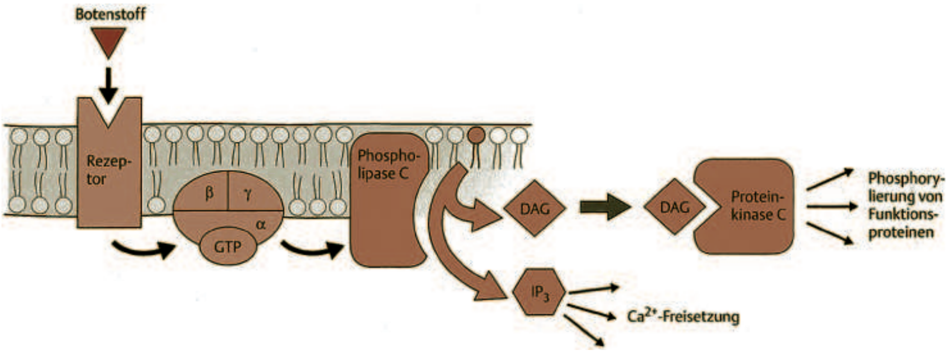
72.4 Erläutern Sie diesen von der Hormonbindung bis zur Zellantwort!

Extrazelluläre Bindung des Hormons an einen transmembranären Rezeptor einer Zielzelle → Konformationsänderung der intrazellulären Einheit des Rezeptors → Aktivierung eines G-Proteins durch Austausch von GDP gegen GTP an der α-Untereinheit eines G-Proteins → Abspaltung der α-Untereinheit → Aktivierung der Phospholipase **C** → Phospholipase C spaltet Phosphatidylinositol-4,5-Bisphosphat (PIP_2, Phospholipid der Zellmembran) in

→ Fall 72 Seite 72



Bildung von cAMP mit Hilfe der Adenylatzyklase und seine Wirkung als Second Messenger



Bildung von IP_3 und DAG mit Hilfe der Phospholipase C und ihre Wirkungen als Second Messenger

- Inositoltrisphosphat (IP_3) → IP_3 fördert die Freisetzung von Ca^{2+} aus dem endoplasmatischen Retikulum
- und Diacylglyzerin (DAG)

→ Ca^{2+} und DAG aktivieren die Proteinkinase C → die Proteinkinase C phosphoryliert zelluläre Proteine: es entsteht eine zelluläre Reaktion auf die Hormonbindung

Kommentar

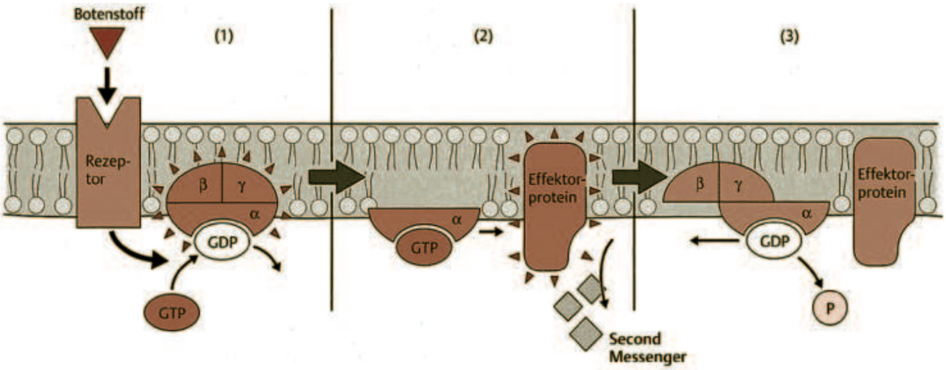
Glukagon (Synthese, Wirkungen): Glukagon ist ein Peptidhormon aus 29 Aminosäuren und wird als Präpropeptid (Präproglukagon) in den **α-Zellen des Pankreas** synthetisiert. Präproglukagon wird auch im Darm und ZNS gebildet. Aus diesem entsteht aber nicht Glukagon, sondern es entstehen die **Glucagon like Peptides** GLP1 und GLP2. GLP1 stimuliert die Insulinsekretion.

Sekretionsreiz für Glukagon ist der **abfallende Glukosespiegel**. Weiterhin können Katecholamine zu einer Ausschüttung von Glukagon führen. **Gehemmt** wird die Glukagonfreisetzung durch **hohe Blutglukosespiegel** sowie durch Insulin und Somatostatin.

Die Wirkungen von Glukagon sind **insulinantagonistisch**. Seine Aufgabe besteht in einer **Erhöhung des Blutglukosespiegels**. Über eine Erhöhung des cAMP-Spiegels bewirkt es in der Leber daher eine Steigerung von Glykogenolyse und Glukoneogenese, gleichzeitig werden Glykogensynthese und Glykolyse gehemmt (s. Antwort zur Frage 72.2).

Molekularer Wirkmechanismus hydrophiler Hormone über G-proteingekoppelte Signalkaskaden: Zu den hydrophilen Hormonen zählen Aminosäurederivate (z. B. Katecholamine), Peptid- und Proteohormone (z. B. Glukagon, Insulin, sämtliche Hormone aus Hypothalamus und Hypophyse). Aufgrund ihres hydrophilen Cha-

→ Fall 72 Seite 72



Funktionsprinzip der G-proteingekoppelten Signaltransduktion

rakters können sie die Zellmembran **nicht** passieren. Sie binden daher extrazellulär an einen **transmembranären Rezeptor**. Durch diese Bindung lösen sie in der Zielzelle eine Signalkaskade aus, was letztendlich zur Bildung und Freisetzung von sekundären Botenstoffen (Second Messenger) wie cAMP, Kalzium und DAG führt. Das heißt, dass von außen auf die Zelle eintreffende Signal wird in ein intrazelluläres Signal umgesetzt.

Die Hormonrezeptoren dieses Signaltransduktionsweges sind an **heterotrimere G-Proteine** gekoppelt. Heterotrimere G-Proteine bestehen aus drei Untereinheiten: α-, β-, und γ-Untereinheit. Im inaktiven Zustand ist GDP an die α-Untereinheit des G-Proteins gebunden. Bindet nun das Hormon an den Rezeptor, so wird das GDP gegen GTP an der α-Untereinheit ausgetauscht und die α-Untereinheit dadurch aktiviert. Sie dissoziiert von der β- und der γ-Untereinheit ab, um Effektorenzyme zu aktivieren. Bei diesen Effektorenzymen handelt es sich z. B. um

- die Adenylatzyklase, die ATP in den Second Messenger cAMP umwandelt (s. Antwort zur Frage 72.3)
- die Phospholipase C, die das Membranlipid Phosphatidylinositol-4,5-Bisphosphat in die Second Messenger DAG und IP_3 spaltet (s. Antwort zur Frage 72.4).

cAMP, DAG und durch IP_3 freigesetztes Kalzium aktivieren Proteinkinasen, die zur Phosphorylierung von Proteinen führen und damit den Funktionszustand der Zelle verändern.

Es gibt verschiedene G-Proteine, die sich durch unterschiedliche Rezeptoren aktivieren lassen und in deren Signalkaskade unterschiedliche Effektorenzyme (z. B. Adenylatzyklase, Phospholipase) eine Rolle spielen. So wirken z. B. **G_s-Proteine stimulierend** auf die Adenylatzyklase, **G_i-Proteine** wirken dagegen **inhibitorisch** auf die Adenylatzyklase. **G_q-Proteine** stimulieren die Phospholipase.

Glukagonom: Das Glukagonom ist ein sehr seltener bösartiger Tumor des Pankreas. Leitsymptome sind erhöhte Blutglukosewerte und Hautnekrosen (s. Fallbeispiel). Die Therapie besteht entweder in einer operativen Entfernung des Tumors und/oder der Verabreichung von Octreotid, einem synthetischen Somatostatin-Analogon. Hierdurch wird die Glukagonfreisetzung gehemmt (s. o.).

ZUSATZTHEMEN FÜR LERNGRUPPEN

Second Messenger verschiedener Hormone

Unterschiedliche Wirkmechanismen hydrophiler und lipophiler Hormone

Schlüsselenzyme von Glykolyse und Glukoneogenese

Beendigung der Signalkaskaden

→ Fall 72 Seite 72

73.1 Wobei entsteht im menschlichen Körper Harnsäure?

Harnsäure ist das Endprodukt beim Abbau der Purinnukleotide im menschlichen Körper.

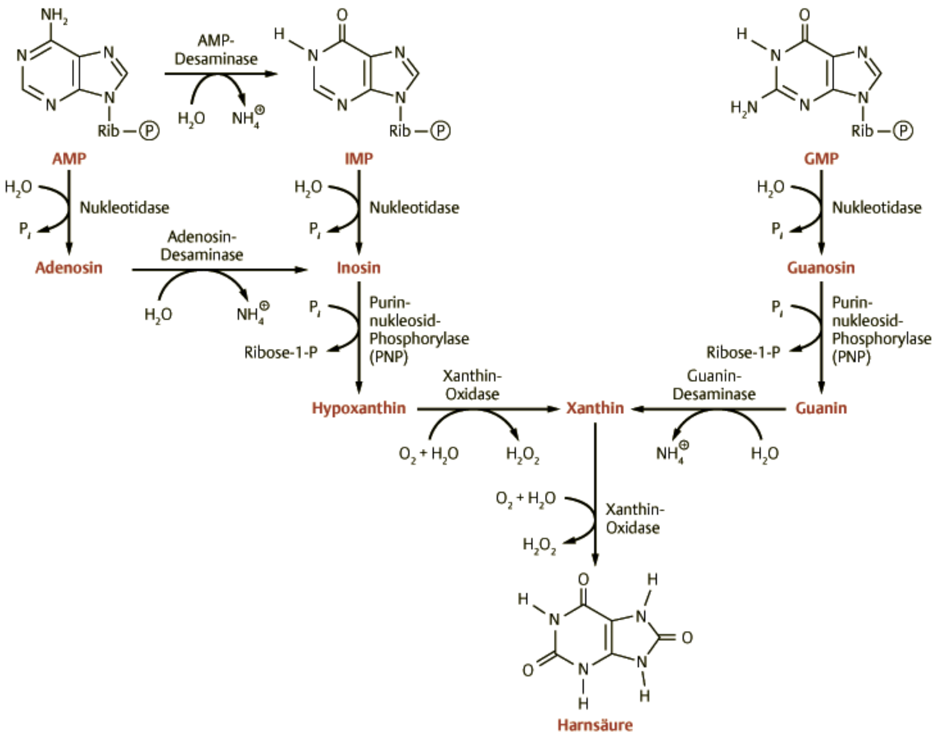
73.2 Welche Nahrungsmittel sollte Ihr Vater nur noch in Maßen zu sich nehmen?

- „Zellreiche", d. h. **nukleinsäurereiche Nahrungsmittel** (z. B. Fleisch, Innereien, Fisch, Hülsenfrüchte, Pilze, Spinat, Spargel)
- **Alkohol** und **fettreiche Lebensmittel** können zu einer azidotischen Stoffwechsellage führen. Dadurch kann die renale Harnsäureausscheidung vermindert werden.

73.3 Erläutern Sie, wie die Purinnukleotide abgebaut werden!

Die beiden Purinnukleotide Adenosinmonophosphat (AMP) und Guanosinmonophosphat (GMP) werden zuerst auf verschiedenen Wegen umgewandelt, bis am Ende aus beiden Purinnukleotiden Xanthin entsteht. Xanthin wird durch die Xanthinoxidase in Harnsäure umgewandelt (s. Abb.).

- Abbau des **AMP** bis zum Xanthin:
  - Umwandlung von AMP zum Nukleosid **Adenosin**, welches durch die Adenosin-Desaminase in das Nukleosid **Inosin** umgewandelt wird,
  - oder Umwandlung von AMP zum Nukleotid **Inosinmonophosphat (IMP)**, welches durch eine Nukleotidase ebenfalls in **Inosin** umgewandelt wird.
  - Umwandlung von Inosin in die Base **Hypoxanthin** durch eine Phosphorylase
  - Umwandlung von Hypoxanthin in **Xanthin** durch die Xanthinoxidase
- Abbau des **GMP** bis zum Xanthin:
  - Umwandlung von GMP zum Nukleosid **Guanosin**
  - Umwandlung von Guanosin in die Base **Guanin** durch eine Phosphorylase
  - Umwandlung von Guanin in **Xanthin** durch die Guanin-Desaminase



Abbau der Purinnukleotide

➜ Fall 73 Seite 73

73.4 Welche Stoffwechselprodukte fallen bei Einsatz von Allopurinol verstärkt an?

- Die Xanthinoxidase katalysiert die
  – Umwandlung von Hypoxanthin zu Xanthin (im AMP-Abbau)
  – und die Umwandlung von Xanthin zu Harnsäure (gemeinsame Endstrecke von AMP- und GMP-Abbau) (s. Antwort zur Frage 73.3).
- Allopurinol hemmt die Xanthinoxidase, so dass
  – Hypoxanthin nicht zu Xanthin abgebaut wird → Hypoxanthin fällt verstärkt an
  – und Xanthin nicht zu Harnsäure abgebaut wird → Xanthin fällt verstärkt an.

→ Hypoxanthin und Xanthin werden mit dem Urin ausgeschieden.

73.5 Warum ist dies so? Wie erfolgt der Abbau der Pyrimidinnukleotide?

- Die Pyrimidinnukleotide Cytidinmonophosphat (CMP), Uridinmonophosphat (UMP) und Thymidinmonophosphat (TMP) werden im Gegensatz zu den Purinnukleotiden nicht zu Harnsäure, sondern zu CO_2 und Ammoniak (NH_3) sowie Acetat oder Propionat abgebaut.
- Abbau der Pyrimidinnukleotide:
  – **CMP** und **UMP** werden über das Nukleosid **Uridin** zur Base **Uracil** abgebaut. Aus Uracil entsteht **Dihydrouracil**, welches in β-**Alanin** umgewandelt wird. Aus β-Alanin können **Acetat**, $\mathbf{CO_2}$ und $\mathbf{NH_3}$ entstehen.
  – **TMP** wird über das Nukleosid **Thymidin** zur Base **Thymin** abgebaut. Aus Thymin entsteht **Dihydrothymin**, welches in β-Aminoisobutyrat umgewandelt wird. Aus β-Aminoisobutyrat entstehen **Propionat**, $\mathbf{CO_2}$ und $\mathbf{NH_3}$.
  – Statt des weiteren Abbaus können die Zwischenprodukte β-Alanin und β-Aminoisobutyrat wieder in den Stoffwechsel eingeschleust werden.

UMP   CMP   TMP
↓   ↓   ↓
Uridin   Thymidin
↓   ↓
Uracil   Thymin
↓   ↓
Dihydrouracil   Dihydrothymin
↓   ↓
β-Alanin   β-Aminoisobutyrat
↓   ↓
cetat, CO_2, NH_3 Propionat, CO_2, NH_3.

Kommentar

Abbau der Purinnukleotide: Die Synthese der Purinnukleotide Adenosinmonophosphat (AMP) und Guanosinmonophosphat (GMP) ist ein langdauernder und energieaufwendiger Prozess. Aus diesem Grunde ist es verständlich, dass der größte Teil der Purinnukleotide wiederverwertet (Salvage Pathway, s. Fall 37) und nur ein kleiner Teil abgebaut wird (s. Antwort zur Frage 73.3). Pro Tag produziert ein Mensch etwa 1 g Harnsäure, die zum größten Teil **renal** eliminiert wird.

Abbau der Pyrimidinnukleotide: Beim Abbau der Pyrimidinnukleotide wird das Ringsystem – im Gegensatz zum Abbau der Purinnukleotide – gespalten und in Abbauprodukte zerlegt, die vom Körper wiederverwertet oder ausgeschieden werden können (s. Antwort zur Frage 73.5).

Hyperurikämie und Gicht: Als Hyperurikämie bezeichnet man eine **Erhöhung der Harnsäurekonzentration >7 mg/dl (>0,42 mmol/l) im Blut**. Treten Symptome auf, spricht man von Gicht. Die Hyperurikämie ist eine häufige Wohlstandskrankheit, die v. a. durch übermäßige **exogene Purinzufuhr** und/oder **Alkoholmissbrauch** (s. Antwort zur Frage 73.2) bedingt wird. Gleichzeitig ist die **renale Harnsäureausscheidung häufig reduziert**

Die Harnsäurekonzentration ist nicht nur im Blut, sondern auch in der Gelenkflüssigkeit und im Urin erhöht. Bei Überschreiten des Löslichkeitsprodukts fallen Harnsäurekristalle aus. In den Gelenken kann dies zu einem **akutem Gichtanfall** führen, einer schmerzhaften Gelenkentzündung. Meist ist das Großzehengrundgelenk betroffen. Man spricht dann von Podagra. Der Entzündungsprozess wird durch die Einwanderung von Leukozyten ausgelöst,

→ Fall 73 Seite 73

die die Harnsäurekristalle phagozytieren, aber nicht abbauen können. Sie sterben ab und setzen dabei Entzündungsmediatoren frei.

Die **chronische Gicht** entwickelt sich über Jahre und führt zu Gelenkdeformitäten und Harnsäureablagerungen (= Tophi) in Ohr, Gelenkflüssigkeit, Sehnen und gelenknahen Knochen. In der Niere kann eine chronische Hyperurikämie zu **harnsäurereichen Nierensteinen** mit entsprechenden Symptomen (z. B. Nierenkolik bei Steinabgang) führen.

Therapieziel ist eine dauerhafte Senkung des Harnsäurespiegels auf <7 mg/dl (<0,42 mmol/l) im Blut, um den o.g. Komplikationen vorzubeugen. Zuerst kommen diätetische Maßnahmen zum Einsatz (s. Antwort zur Frage 73.2). Kann dadurch der Harnsäurespiegel nicht (ausreichend) gesenkt werden, wird in erster Linie der **Xanthinoxidasehemmer Allopurinol** eingesetzt, um die Harnsäuresynthese zu hemmen (s. Antwort zur Frage 73.4). Bei einem akuten Gichtanfall muss die Entzündungsreaktion unterdrückt und der Schmerz gelindert werden (z. B. durch Colchicin und Analgetika).

ZUSATZTHEMEN FÜR LERNGRUPPEN

Salvage Pathway des Purinabbaus

Lesch-Nyhan-Syndrom

Entzündungsreaktion und Analgetika

Colchizin

74 Peptidoplykan, Zellwand der Bakterien

74.1 Wie ist die Zellwand von Bakterien aufgebaut?

- Die Zellwand der Bakterien besteht aus dem **Peptidoglykan Murein**.
- Murein ist ein einziges sehr großes Makromolekül, das netzartig die gesamte Bakterienzelle umhüllt.
- Im Murein werden lange Glykanketten über Peptide miteinander quervernetzt.
- Die Glykanketten sind aus folgender sich wiederholenden Disaccharideinheit aufgebaut: N-Acetyl-Muraminsäure und N-Acetyl-Glukosamin.

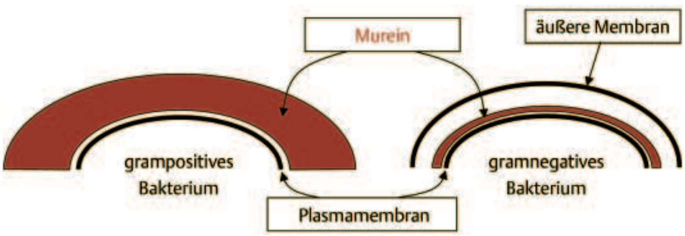
74.2 Welcher Unterschied besteht zwischen grampositiven und gramnegativen Bakterien?

Die Gramfärbung beschreibt das **Färbeverhalten der Bakterien**:

- **Grampositive Bakterien** besitzen um ihre Plasmamembran eine Zellwand aus **vielen Schichten Murein**, die **blauen** Farbstoff speichert.
- **Gramnegative Bakterien** weisen 2 Plasmamembranen auf, zwischen denen ein dünnes **Mureinnetz aus wenigen Schichten** liegt. Bei der Gramfärbung stellen sie sich **rot** dar. Ursache ist, dass der blaue Farbstoff in der dünnen Mureinschicht nicht gespeichert werden kann und durch Auswaschen nach dem Färbevorgang wieder beseitigt wird.

74.3 Wie schützt Lysozym in der Tränenflüssigkeit vor Bakterien?

Lysozym (Syn. Muraminidase) **spaltet** im Peptidoglykan der Zellwand **grampositiver Bakterien** die **glykosidische Bindung zwischen N-Acetyl-Muraminsäure und N-Acetyl-Glukosamin**. Daher werden die Zellwände und damit die Bakterien zerstört.



Schematischer Aufbau von Zellwand und Plasmamembran von grampositiven und gramnegativen Bakterien

➜ Fall 74 Seite 74

!!! 74.4 Durch welchen Mechanismus tötet Penicillin wachsende Keime ab?

- Während der Vermehrung der Bakterien durch Zellteilung wird das Mureinnetz geöffnet.
- Nach erfolgter Zellteilung wird das Mureinnetz wieder verschlossen. Die bakterielle **Transpeptidase** ist dabei für die Verknüpfung von Peptidresten paralleler Peptidoglykanstränge zuständig (s. Kommentar).
- Penicillin bindet sich als falsches Substrat irreversibel in das katalytische Zentrum der **Transpeptidase** und hemmt so die Synthese der Zellwand (s. Abb.).
- Die Zellwand schützt die Bakterien vor dem hypotonen Milieu im menschlichen Körper, da Bakterien intrazellulär eine hohe Salzkonzentration aufweisen. Fehlt die stabilisierende Zellwand, kann die Plasmamembran dem hohen osmotischen Druck nicht standhalten. Wasser strömt in das Bakterium ein, es schwillt an und platzt.

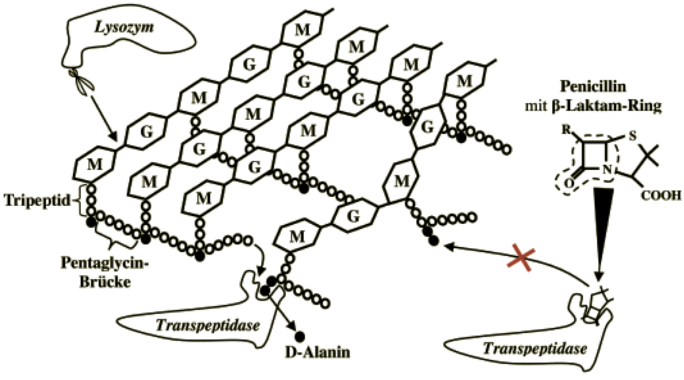
Kommentar

Zellwand der Bakterien: Bakterien (Prokaryonten) sind Einzeller und haben im Gegensatz zu menschlichen Zellen (Eukaryonten) eine **Zellwand**, die ihnen **Form** und **mechanische Stabilität** verleiht. Letzteres ist notwendig, da Prokaryonten intrazellulär eine hohe Salzkonzentration aufweisen. Der menschliche Körper stellt daher für Bakterien ein hypotones Milieu dar, und ohne die schützende Zellwand würde Wasser in das Bakterium strömen, und das Bakterium würde zerplatzen. Die Zellwand schützt die Zelle davor und hält dabei einem osmotischen Druck von bis zu 2 bar stand. Dieser Druck entspricht dem Luftdruck in einem Autoreifen.
Die Zellwand besteht aus dem Peptidoglykan **Murein** (murus <lat.> Wand) (s. Antwort zur Frage 74.1). Bei der **Synthese** des Murein werden die Glykanstränge durch bakterielle **Transpeptidasen** quervernetzt:

- N-Acetyl-Muraminsäure enthält ein **Tripeptid** (L-Alanin, D-Glutamat, L-Lysin), an dem ein Dipeptid aus **D-Alanyl-D-Alanin** sowie eine **Pentaglycinkette** (5 Glycin) gebunden sind.
- Die **Transpeptidase** erkennt das Dipeptid aus den D-Alaninen, greift die peptidische Säureamid-Bindung an und spaltet ein D-Alanin ab. Das verbleibende **D-Alanin** wird mit der Pentaglycinkette des benachbarten Glykanstranges verbunden.

(Die **D-Aminosäuren** verleihen der Zellwand eine natürliche Resistenz gegenüber vielen **Proteasen**, die meistens **L-Aminosäuren** spezifisch erkennen.)

Gramfärbung: Christian Gram entwickelte 1884 die **Gramfärbung** zur Unterscheidung von Bakterien (s. auch Antwort zur Frage 74.2). **Grampositive** Bakterien (z. B. Streptokokken) weisen ein dickes Mureinnetz aus bis zu 40 Schichten auf. Hier kann gut ein blauer Farbstoff gespeichert werden. **Gramnegative** Bakterien besitzen ein dünnes Mureinnetz und zusätzlich eine äußere Membran. Diese äußere



Murein-Synthese, Lysozym-Angriff und Penicillin-Hemmung (M = N-Acetyl-Muraminsäure, G = N-Acetyl-Glukosamin)

→ Fall 74 Seite 74

Membran enthält Poren, über die der Stoffaustausch mit der Umgebung erfolgt. **Lysozym** (s. Antwort zur Frage 74.3) und andere bakterienschädliche Stoffe können diese Membran nicht überwinden. In der Gramfärbung erscheinen gramnegative Bakterien als rot.

Penicillin: Der englische Mikrobiologe Alexander Fleming entdeckte 1922 das Lysozym und 1928 das **Penicillin**, wofür er 1945 den Nobelpreis für Medizin erhielt. Er machte die Beobachtung, dass das Bakterienwachstum in einer Petrischale durch die Verunreinigung mit Penicillinen, den Stoffwechselprodukten des Schimmelpilzes Penicillium notatum, behindert wurde. Penicillin G (Benzylpenicillin) ist eines dieser natürlich vorkommenden Penicilline und war das erste Antibiotikum, mit dem Infektionskrankheiten behandelt wurden. Es wird auch heute noch bei bestimmten Infektionen, z. B. dem Erysipel (s. Fallbeispiel und unten), eingesetzt. Das Wirkspektrum ist auf grampositive Bakterien beschränkt, da die äußere Membran der gramnegativen Bakterien eine Barriere für Penicillin G darstellt. Diese Barriere kann aber von chemisch veränderten Penicillinenderivaten, z. B. den Aminopenicillinen (z. B. Amoxicillin), passiert werden, die somit die Bakterienwand einiger gramnegativer Bakterien zerstören können.

Penicillin ist ein **β-Laktam-Antibiotikum**. Der β-Laktam-Ring ist ein sehr reaktives zyklisches Säureamid aus nur vier Elementen (s. Abb.), das leicht Bindungen zu anderen Gruppen eingeht. Penicillin behindert die Synthese der Zellwand bei der Verknüpfung der Peptidoglykan-Stränge: Aufgrund seiner Säureamid-Bindung und der ähnlichen Raumstruktur mit dem D-Alanyl-D-Alanin-Peptid reagiert Penicillin als falsches Substrat mit der **Transpeptidase**. Die Transpeptidase spaltet und bindet den β-Laktamring des Penicillins. Der **Penicillin-Transpeptidase-Komplex** kann nicht mehr weiterreagieren. Der irreversible Funktionsverlust des Enzyms **verhindert die weitere Zellwandsynthese**. Das Bakterium zerplatzt, da sich durch den hohen osmotischen Druck die Plasmamembran durch die defekte Zellwand ausstülpt und zerreißt (s. Antwort zur Frage 74.4).

Penicillin ist gut verträglich, da menschliche Zellen mangels Zellwand nicht beeinträchtigt werden. Manche Menschen entwickeln allerdings eine Allergie gegen Penicillin.

Einige Bakterien sind resistent gegen Penicillin, da sie eine **Penicillinase** (β-Laktamase) bilden, die den β-Laktamring spaltet und damit Penicillin inaktiviert.

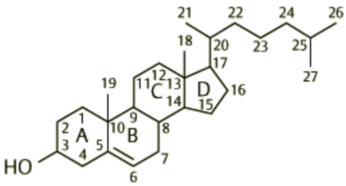
Erysipel: Beim Erysipel (Syn. Wundrose) handelt es sich um eine **scharf begrenzte flächenhafte Infektion der Haut und Unterhaut**. Ausgelöst wird es durch **Streptokokken**, die über kleinste Hautverletzungen eindringen (z. B. bei Fußpilz vgl. Fallbeispiel) und sich entlang der Lymphspalten ausbreiten können. Dies geschieht v. a. bei schlechter Immunabwehr (z. B. Diabetes mellitus, HIV). Es kommt zur Entzündung mit den Symptomen **Rötung**, **Schmerzen** und Überwärmung. Die Infektion geht mit einem **schweren Krankheitsgefühl** und **Fieber** einher. Therapeutisch ist Bettruhe mit hochgelagerter Extremität wichtig. Kalte Umschläge wirken lindernd. Eine Antibiotikatherapie mit **Penicillin G** ist angezeigt. Außerdem sollte die Eintrittspforte der Streptokokken saniert werden, so muss beispielsweise bei der Patientin des Fallbeispiels der Fußpilz behandelt werden.

ZUSATZTHEMEN FÜR LERNGRUPPEN

Kompetitive Enzymhemmung

Aufbau des Prokaryonten

75.1 Zeichnen Sie das Cholesterin-Molekül, und nummerieren Sie die C-Atome in der richtigen Reihenfolge!



Cholesterin

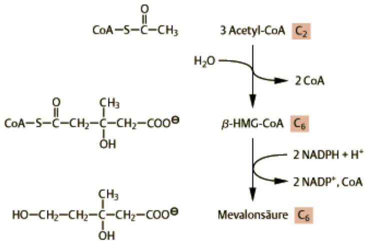
75.2 Nennen Sie biologische Funktionen von Cholesterin!

- Baustein in tierischen Membranen
- Vorstufe von Vitamin D, Steroidhormonen und Gallensäuren

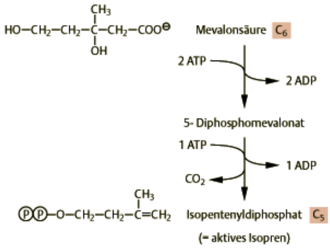
75.3 Nennen Sie das Schlüsselenzym der Cholesterin-Biosynthese, und beschreiben Sie kurz die Cholesterin-Biosynthese, indem Sie wichtige Substrate und deren Anzahl an C-Atomen nennen!

- Schlüsselenzym ist die β-Hydroxy-β-Methyl-Glutaryl-CoA-Reduktase (**β-HMG-CoA-Reduktase**); es katalysiert die Umwandlung von β-Hydroxy-β-Methyl-Glutaryl-CoA (β-HMG-CoA) zu Mevalonsäure.
- Ablauf der Cholesterin-Biosynthese:
  - 3 Acetyl-CoA (C_2-Körper) → β-HMG-CoA (C_6)
  - Reduktion von β-HMG-CoA (C_6) → Mevalonsäure (C_6)
  - Umwandlung von Mevalonsäure über Zwischenschritte in aktives Isopren (C_5), und zwar in Isopentenyldiphosphat (Isopentenyl-PP).
  - Durch Isomerisierung (Umlagerung einer Doppelbindung) entsteht aus Isopentenyl-PP Dimethylallyldiphosphat (Dimethylallyl-PP)
  - Isopentenyl-PP (C_5) + Dimethylallelyl-PP (C_5) → Geranyldiphosphat (Geranyl-PP) (C_{10})
  - Geranyl-PP (C_{10}) + Isopentenyl-PP (C_5) → Farnesyldiphosphat (Farnesyl-PP) (C_{15})
  - 2 Farnesyl-PP (C_{15}) → Squalen (C_{30})
  - Ringschluss von Squalen (C_{30}) → Lanosterin (C_{30})
  - Abspaltung von 3 Methylgruppen von Lanosterin (C_{30}) → Cholesterin (C_{27})

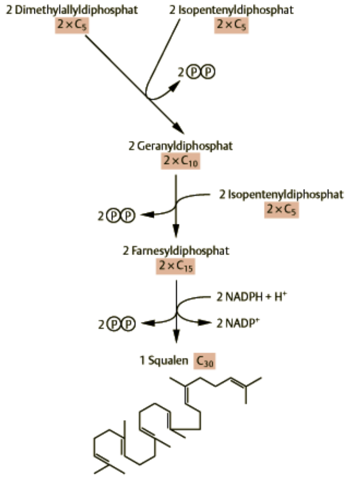
➜ Fall 75 Seite 75



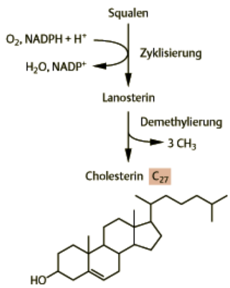
Reaktionen vom Acetyl-CoA zur Mevalonsäure



Umwandlung von Mevalonsäure über Zwischenstufen zu Isopentenyldiphosphat



Sqalensynthese aus Isopreneinheiten (Dimethylallyldiphosphat und Isopentenyldiphosphat), die aus Mevalonsäure entstanden sind



Umwandlung von Squalen in Cholesterin

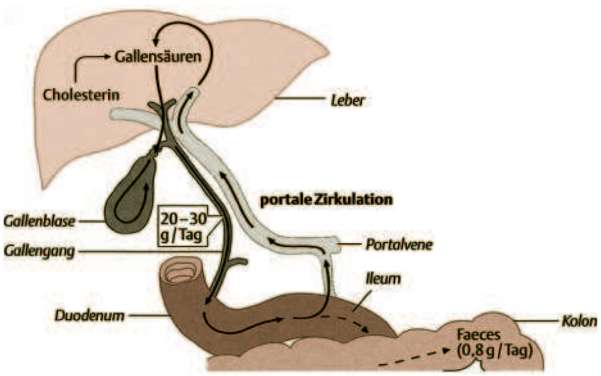
75.4 Nennen Sie Abbauprodukte des Cholesterins und deren biologische Funktion!

- Abbauprodukte des Cholesterins:
  - Abbau von Cholesterin in der Leber zu den **primären Gallensäuren Cholsäure und Chenodesoxycholsäure**
  - Konjugation mit den Aminosäuren Glycin und Taurin zu den konjugierten Gallensäuren Glycocholsäure und Taurocholsäure (entsprechend mit Chenodesoxycholsäure)
- **Funktion:** Verbesserung der **Lipidresorption** durch Emulgierung der Nahrungsfette (s. Fall 68)

75.5 Beschreiben Sie den enterohepatischen Kreislauf der Abbauprodukte des Cholesterins!

Enterohepatischer Kreislauf: Zirkulieren von Stoffen, v. a. Gallensäuren, zwischen Dünndarm („entero“) und Leber („hepar“); dient damit in erster Linie dem Recycling der Gallensäuren

- Primär-aktiver (= ATP-abhängiger) Transport der Gallensäuren aus den Hepatozyten in die Gallenkanälchen und von dort mit der Galle in die Gallenblase
- Eindickung (= Wasserentzug) und Speicherung der Galle in der Gallenblase
- Bei Nahrungsbreipassage Abgabe der Galle durch die Papilla duodeni major ins Duodenum
- Mit Hilfe der Gallensäuren aus der Galle werden die Nahrungslipide emulgiert. Sie können dadurch besser durch lipidspaltende Enzyme verdaut und damit resorbiert werden.
- Die Lipidresorption findet im oberen Dünndarm statt, im Ileum werden die Gallensäuren daher nicht mehr benötigt. Statt diese mit dem Stuhl (Faeces) auszuscheiden und damit zu verlieren, resorbiert sie der Körper zum größten Teil (90 %) durch aktiven Transport.
- Die Gallensäuren gelangen ins Pfortaderblut und von dort durch sekundär-aktiven Transport (Natrium-Symport) in sinusoidale Endothelzellen der Leber und wieder in die Hepatozyten. Der Kreislauf kann von vorn beginnen.



Enterohepatischer Kreislauf

Kommentar

Aufbau und Eigenschaften von Cholesterin: Cholesterin (engl. Cholesterol) besitzt ein Gerüst aus vier miteinander verbundenen Ringen (s. Antwort zur Frage 75.1) und gehört zu den **Isoprenoiden**. Cholesterin kann frei vorliegen und ist dann **schwach amphiphil**: In erster Linie ist es lipophil, die Hydroxyl-Gruppe am C-Atom 3 verleiht ihm eine gewisse Hydrophilie. Cholesterin kann auch mit einer Fettsäure an dieser Hydroxyl-Gruppe verestert sein. Durch die Esterbindung wird die Hydroxyl-Gruppe maskiert, so dass ein **Cholesterinester** noch unpolarer und damit **lipophiler** ist als Cholesterin.

Funktionen von Cholesterin: Cholesterin hat verschiedene Funktionen (s. Antwort zur Frage 75.2): Es kommt in tierischen **Membranen** vor und verändert dort deren Fluidität. Die vom Cholesterin abgeleiteten **Steroidhormone** und **Gallensäuren** unterscheiden sich in der Anzahl

➜ Fall 75 Seite 75

der C-Atome, in der Länge der Alkylkette sowie durch Substitution mit Keto- und Hydroxylgruppen. Beispielsweise haben die Gallensäuren **Cholsäure** und **Chenodesoxycholsäure** im Gegensatz zu Cholesterin (C27) nur 24 C-Atome durch Verkürzung der Alkylkette um drei C-Atome.

Gewinnung von Cholesterin: Täglich werden 1000 mg Cholesterin ausgeschieden. Um dies zu kompensieren, werden **täglich ca. 500 mg Cholesterin mit der Nahrung** aufgenommen und **500 mg Cholesterin endogen, v. a. in der Leber, synthetisiert** (s. Antwort zur Frage 75.3). Cholesterin, Gallensäuren und Mevalonsäure regulieren die Cholesterin-Biosynthese im Sinne eines Rückkopplungsmechanismus, in dem sie das Schlüsselenzym der Cholesterin-Biosynthese, die β-HMG-CoA-Reduktase, allosterisch hemmen. Hormonell wird das Enzym durch die antagonistisch wirkenden Hormone Insulin und Glukagon reguliert. Insulin stimuliert die **β-HMG-CoA-Reduktase**, Glukagon hemmt sie. Diese Regulation ist sinnvoll, da Glukagon einen relativen Glukosemangel signalisiert, so dass weniger Pyruvat und damit auch weniger Acetyl-CoA für die Cholesterin-Biosynthese bereitgestellt werden kann.

Abbau von Cholesterin: Cholesterin wird in der Leber zu den **Gallensäuren Cholsäure** und **Chenodesoxycholsäure** abgebaut, die mit den Aminosäuren Taurin und Glycin konjugiert werden. Gallensäuren sind essenziell für die Fettverdauung und unterliegen einem **enterohepatischen Kreislauf** (s. Antworten zu Fragen 75.4 und 75.5).

Pathophysiologie und medikamentöse Therapie von Cholesterinsteinen: Die meisten **Gallensteine** enthalten als **Hauptbestandteil Cholesterin** (sog. Cholesterinsteine). Cholesterin wird normalerweise in der Galle **durch Gallensäuren und Phosphatidylcholin (Lecithin) in mizellarer Lösung gehalten**. Erhöht sich der Cholesterinanteil oder nimmt der Gallensäuren- und Lecithinanteil ab, entsteht ein Lösungsungleichgewicht. Cholesterin fällt aus und bildet Steine. Eine medikamentöse Auflösung von Cholesterinsteinen (sog. Litholyse) ist dann möglich, wenn diese noch keine ernsthaften Beschwerden (z. B. Entzündungen der Gallenblase, Blockierung in den ableitenden Gallenwegen durch Steinwanderung, s. Fall 68) verursacht haben. Es gibt zwei Therapieansätze:

- erstens die **Gabe von Gallensäuren**. Diese verändern einerseits die Zusammensetzung der Galle zugunsten der Lösungsvermittler (Gallensäuren und Lecithin). Andererseits hemmen Gallensäuren die Cholesterin-Biosynthese.
- zweitens die **Gabe von Hemmstoffen der β-HMG-CoA-Reduktase**. Dadurch wird die Cholesterin-Biosynthese gehemmt.

ZUSATZTHEMEN FÜR LERNGRUPPEN

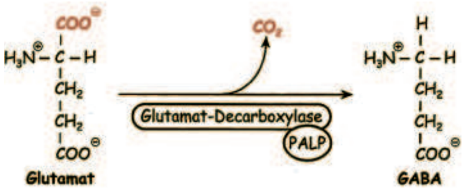
Vergleich Cholesterin-Biosynthese mit Ketogenese (β-HMG-CoA-Lyase im Mitochondrium)

Formeln von Cholsäure und Chenodesoxycholsäure

76 Neurotransmitter

76.1 Wie entsteht der Neurotransmitter GABA? Zeichnen Sie hierzu die Reaktionsgleichung mit Strukturformeln auf!

GABA entsteht durch PALP-abhängige (PALP = Pyridoxalphosphat, aktives Vitamin B_6) Decarboxylierung von Glutamat.

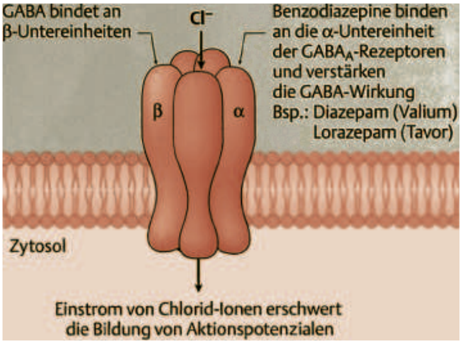


Entstehung von GABA durch PALP-abhängige Decarboxylierung von Glutamat

→ Fall 76 Seite 76

76.2 Erläutern Sie den Wirkungsmechanismus von GABA am $GABA_A$-Rezeptor!

- Der $GABA_A$-Rezeptor ist ein ligandengesteuerter Ionenkanal für Chloridionen (Cl^-).
- Bindet GABA an spezifische GABA-Bindungsstellen (β-Untereinheit) des $GABA_A$-Rezeptors, so öffnet sich sein Cl^--Kanal.
- Der Cl^--Einstrom hyperpolarisiert das Neuron und reduziert somit dessen Erregbarkeit.



$GABA_A$-Rezeptor

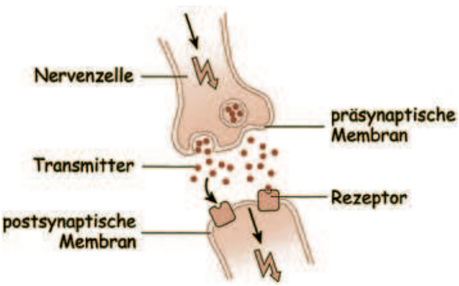
76.3 Nennen Sie weitere Neurotransmitter, und füllen Sie hierzu folgende Tabelle aus!

Neurotransmitter

Neurotransmitter	Biosynthese	Wirkung	Inaktivierung
Acetylcholin	Acetyl-CoA und Cholin	Erregend	Spaltung durch die Acetylcholinesterase in Acetat und Cholin, Wiederaufnahme von Cholin in präsynaptisches Neuron
Glutamat	Übertragung einer NH_3-Gruppe (Transaminierung) auf α-Ketoglutarat durch GLDH, AST oder ALT; Abspaltung einer NH_3-Gruppe (Desaminierung) aus Glutamin durch Glutaminase	Erregend	Wiederaufnahme in präsynaptisches Neuron
Glycin	PALP-abhängige Abspaltung der Hydroxymethylgruppe von der Aminosäure Serin	Hemmend	Wiederaufnahme in präsynaptisches Neuron
Noradrenalin und Adrenalin (s. auch Fall 13)	Bildung aus der Aminosäure Tyrosin über die Zwischenstufen L-Dopa und Dopamin	Komplex	Wiederaufnahme in präsynaptisches Neuron und dort Speicherung oder Abbau durch MAO und COMT zu Vanillinmandelsäure
Dopamin	Bildung aus der Aminosäure Tyrosin, über die Zwischenstufe L-Dopa	Komplex	Wiederaufnahme in präsynaptisches Neuron und dort Speicherung oder Abbau durch MAO oder extraneuronaler Abbau durch COMT zu Homovanillinsäure
Endogene Opioide (Neuropeptide), z. B. Endorphin	Limitierte Proteolyse aus β-Lipotropin oder Proopiomelanocortin (POMC)	Hemmend	Durch Proteolyse
Serotonin (s. auch Fall 62)	Decarboxylierung der Aminosäure 5-Hydroxytryptophan	Komplex	Abbau durch MAO und Aldehyddehydrogenase zu 5-Hydroxyindolacetat

76.4 Beschreiben Sie den Aufbau einer chemischen Synapse!

- **Präsynaptische Membran** gebildet von den verdickten Endknöpfchen der terminalen Aufzweigungen eines Axons; hier befinden sich die Neurotransmitter in Vesikeln verpackt.
- **Synaptischer Spalt** (etwa 20 nm) befindet sich zwischen präsynaptischer und postsynaptischer Membran.
- **Postsynaptische Membran** der Zielzelle mit Rezeptoren für die Neurotransmitter



Aufbau einer chemischen Synapse

➜ Fall 76 Seite 76

76.5 Beschreiben Sie die Erregungsweiterleitung durch Neurotransmitter!

- Eine Erregung (Aktionspotenzial) wird entlang der Membran des Axons eines Neurons weitergeleitet.
- Eintreffen des Aktionspotenzials im Axonende → Depolarisation des Axonendes → Öffnung von spannungsabhängigen Ca^{2+}-Kanälen im Axonende → Ca^{2+}-Einstrom → Exozytose von den in Vesikeln gespeicherten Neurotransmittern im Bereich der präsynaptischen Membran
- Diffusion der Neurotransmitter durch den synaptischen Spalt
- Bindung der Neurotransmitter an die Rezeptoren der postsynaptischen Membran
- Rezeptoren sind entweder Ionenkanäle oder steuern über G-Proteine Ionenkanäle oder andere Zellvorgänge.
- Die resultierenden Ionenströme erregen oder hemmen die Zielzelle.
- Beendigung des chemischen Signals durch enzymatischen Abbau und/oder Wiederaufnahme des Neurotransmitters in die präsynaptische Nervenendigung oder Gliazellen

Kommentar

Neurotransmitter: Neurotransmitter leiten erregende oder hemmende Signale von einem Neuron zum nächsten oder auf andere Zielzellen (z. B. Muskel-, Drüsenzelle). Wichtige Neurotransmitter sind u. a. **Amine** wie Acetylcholin, Dopamin, Noradrenalin, Adrenalin, Histamin, Serotonin und **Aminosäuren** wie Glutamat, Aspartat, GABA (γ-Aminobuttersäure), Glycin (s. Antwort zur Frage 76.3). Neurotransmitter leiten die Signale im Bereich von chemischen Synapsen weiter (s. Antworten zu Fragen 76.4 und 76.5).

Glutamat: s. auch Antwort zur Frage 76.3. Glutamat ist der **wichtigste erregende Neurotransmitter** im ZNS. Er spielt eine Rolle für Sinneswahrnehmungen, Motorik, Lernvorgänge und Gedächtnisbildung.
Im Axoplasma des Neurons entsteht Glutamat durch Transaminierungen aus α-Ketoglutarat oder durch Desaminierung aus Glutamin. Glutamat kann an verschiedene Rezeptoren binden. Die drei wichtigsten sind die folgenden; sie werden nach zusätzlichen selektiven Agonisten benannt:

- **NMDA**-Rezeptor (N-Methyl-D-Aspartat)
- **AMPA**-Rezeptor (α-Amino-3-Hydroxy-5-Methyl-4-Isoxazolpropionat)
- **Kainat**-Rezeptor.

Alle drei Rezeptoren wirken über ligandengesteuerte Ionenkanäle: Die Bindung von Glutamat öffnet Na^+- und K^+-Kanäle, beim NMDA-Rezeptor auch Ca^{2+}-Kanäle. Der Einstrom von Na^+, K^+ und Ca^{2+} depolarisiert die Zielzelle, d. h. die Zelle wird erregt.

Glutamat kann auch an einen **G-proteingekoppelten Rezeptor** binden, der die Phospolipase C aktiviert. Hierbei entstehen die Second Messenger DAG und IP_3.

Die Wirkung von Glutamat wird durch Wiederaufnahme in die Axonendigung oder in benachbarte Gliazellen beendet. Die Gliazellen besitzen eine **Glutamin-Synthetase**. Diese überträgt Ammoniak auf Glutamat, es entsteht Glutamin. Dieser Mechanismus ist wichtig für die **Eliminierung des neurotoxischen Ammoniaks** im Gehirn. Glutamin kann entweder das ZNS verlassen oder wieder durch Desaminierung in Glutamat umgewandelt werden.

GABA: GABA ist der **wichtigste hemmende Neurotransmitter** im ZNS. Die meisten GABAergen Neurone sind inhibitorische Interneurone. GABA entsteht aus Glutamat durch die PALP-abhängige **Glutamat-Decarboxylase**, die ausschließlich in GABA-Neuronen vorkommt (s. Antwort zur Frage 76.1). GABA kann an **$GABA_A$-Rezeptoren** (s. Antwort zur Frage 76.2) und **$GABA_B$-Rezeptoren** binden. Auch die Bindung von GABA an $GABA_B$-Rezeptoren führt zur Hyperpolarisierung und damit Hemmung der Zelle. Dies erfolgt jedoch nicht über einen Ionenkanal, sondern indirekt durch **G-proteingekoppelte** Beeinflussung von K^+- und Ca^{2+}-Kanälen. Die Wirkung von GABA wird durch Wiederaufnahme in Axonendigungen und benachbarte Gliazellen beendet. Im GABA-Neuron kann GABA erneut vesikulär gespeichert werden. In Gliazellen wird GABA durch Transaminierung zu Succinatsemialdehyd abgebaut. Dieses wird weiter zu Succinat oxidiert und in den Zitratzyklus eingeschleust. Bei der Transaminierung von GABA zu Succinatsemialdehyd übernimmt α-Ketoglutarat die Aminogruppe,

➜ Fall 76 Seite 76

so dass aus α-Ketoglutarat Glutamat entsteht. Beim GABA-Abbau entsteht also immer die GABA-Vorstufe Glutamat. Durch diesen **GABA-Shunt** (Kurzschluss) wird der Neurotransmitter konserviert, so dass seine Konzentration 1000-fach höher ist als die anderer Neurotransmitter in derselben Hirnregion.

Beeinflussung der GABA-Wirkung: Im ZNS herrscht normalerweise ein Gleichgewicht zwischen Erregung und Hemmung. Wird das GABA-System **blockiert**, **fällt die natürliche Hemmung weg**. Es kommt zu Krampfanfällen. Wird das GABA-System in seiner Wirkung, z. B. durch Medikamente wie Benzodiazepine (z. B. Diazepam = Valium), **unterstützt**, so wird die **hemmende Wirkung verstärkt**. Benzodiazepine binden dabei an eine Benzodiazepinbindungsstelle (α-Untereinheit) des **$GABA_A$-Rezeptors** und verändern diesen derart, dass sich die Affinität zu GABA erhöht. Dadurch wird Chloridkanal des $GABA_A$-Rezeptors verstärkt und länger geöffnet, so dass sich der Chlorideinstrom in die Zelle verstärkt. Die Zelle wird hyperpolarisiert und ist dadurch **vermindert erregbar**. GABA wirkt v. a. in der **Formatio reticularis**, welche die Wachheit steuert, und im **limbischen System**, welches Gefühle steuert. Dadurch kommt es bei Anwendung von Benzodiazepinen zu Beruhigung (**Sedierung**) und Angstreduktion (**Anxiolyse**).

Schlafstörungen: Führt Schlaf zu mangelnder Erholung und damit Leistungseinschränkungen und Störungen des Wohlbefindens am Tag, so spricht man von Schlafstörungen. Auslöser können sein: organisch bedingte Erkrankungen (z. B. Schilddrüsenüberfunktion), psychisch bedingte Erkrankungen (z. B. Depression), seelische Konflikte (z. B. Tod des Ehepartners wie im Fallbeispiel) und Umweltfaktoren (z. B. Lärm). Für die Therapie ist es wichtig, die Ursache der Schlafstörung herauszufinden, um diese ggf. zu behandeln. Die Patienten müssen über Schlafphysiologie und Schlafhygiene (z. B. Einhalten von regelmäßigen Nachtschlafzeiten, ruhige Schlafumgebung, kein Tagessschlaf) aufgeklärt werden. Unterstützend können pflanzliche Medikamente (z. B. Baldrian) und z. B. Benzodiazepine (s. oben) eingenommen werden. Benzodiazepine besitzen ein Abhängigkeitspotenzial und sollten daher nicht länger als drei Wochen eingenommen werden.

ZUSATZTHEMEN FÜR LERNGRUPPEN

Zentralnervensystem (Aufbau, Funktionen, Stoffwechsel)

Wirkungen von Acetylcholin über verschiedene Acetylcholinrezeptoren

Physiologie des Schlafes

77 Plasmamembran

77.1 Beschreiben Sie Aufbau und Funktion der Plasmamembran!

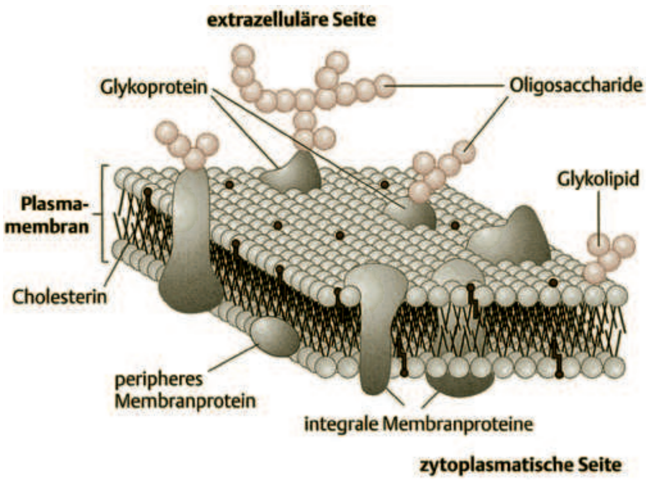
Aufbau:

- Lipiddoppelschicht, die v. a. aus Phospholipiden besteht, mit eingelagerten Glykolipiden, Cholesterin und Proteinen
- Außen- und Innenseite der Doppelschicht sind ungleich aufgebaut (asymmetrisch)
- Extrazellulär sind Oligosaccharidketten mit Lipiden (→ Glykolipide) und Proteinen (→ Glykoproteine) verknüpft. Die Oligosaccharidanteile nennt man in ihrer Gesamtheit Glykokalix.
- Die immunologische Spezifität der Zelle wird durch Proteine der Außenseite (z. B. Rhesusantigen) und die Glykokalix bestimmt (z. B. AB0-Blutgruppenantigene).
- Membrankomponenten sind gegeneinander beweglich; diese Membran-Fluidität entsteht durch Seitdiffusion und Eigenrotation der Phospholipide in ihrer jeweiligen Schicht; ein Austausch zwischen Innen- und Außenseite ist energetisch ungünstig und daher selten.

Funktion: Ermöglichung einer zellulären Homöostase durch

- Lipophile Barriere: Abgrenzung der Zelle von der Umgebung
- Membranproteine: kontrollierter Stoffaustausch, Interaktion der Zelle mit der Umgebung (z. B. durch Aufnahme extrazellulärer Signale [z. B. Hormone] und deren Weiterleitung ins Zellinnere), Verleihung von Stabilität durch Verankerung des Zytosklетts, Katalyse von Reaktionen durch Enzyme (s. auch Antwort zur Frage 77.3)

→ Fall 77 Seite 77



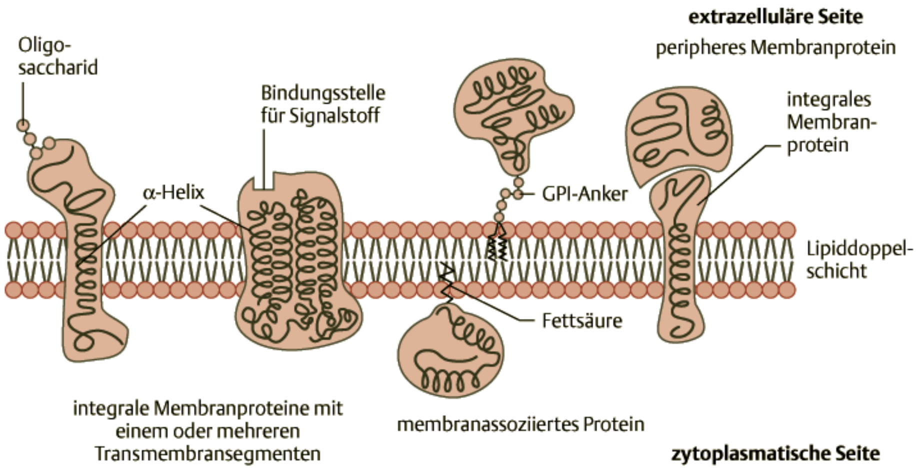
Aufbau der Plasmamembran

77.2 Wie sind Proteine mit der Plasmamembran verbunden?

- **Integrale Membranproteine** durchspannen die gesamte Lipiddoppelschicht mit einem oder mehreren Transmembransegmenten (meist α-Helices).
- **Membranassoziierte Proteine** sind nur auf einer Seite der Lipiddoppelschicht gebunden
  - über eine Fettsäure oder Prenylkette (= Isopren-Einheiten)
  - über einen GPI-Anker v. a. auf der extrazellulären Seite der Membran
  - durch Anlagerung an ein anderes integrales Membranprotein

77.3 Welche Funktionen können Plasmamembranproteine ausüben? Nennen Sie jeweils Beispiele!

- **Kanal- und Transportproteine:**
  - Gap junctions aus Konnexinen (= interzelluläre Ionenkanäle) (z. B. zur elektrischen Kopplung der Myokardzellen)
  - Kanalproteine (z. B. nikotinische Acetylcholinrezeptor)
  - Carrier (z. B. Na^+/K^+-ATPase)
- **Rezeptorproteine:**
  - Hormonrezeptoren (z. B. Adrenorezeptor)
  - Endozytoserezeptoren, die Liganden in Vesikeln aufnehmen



Proteine in der Plasmamembran

➜ Fall 77 Seite 77

– Rezeptoren des Immunsystem (z. B. T-Zell-rezeptor, MHC-Proteine)
– Zell-Matrix-Rezeptoren wie die Integrine (z. B. Fibrinogenrezeptor der Thrombozyten [GPIIb/IIIa])
– Zell-Zell-Adhäsionsmoleküle (z. B. Cadherine, die benachbarte Epithelzellen verbinden)

- **Membran- und Zytoskelettproteine** (z. B. Spektrin des Erythrozyten)
- **Membranständige Enzyme** (z. B. Adenylatzyklase)

77.4 Wo werden Membranen synthetisiert, und wie gelangen sie in die Plasmamembran?

- Membranen werden von der Zelle **durch Erweiterung bereits vorhandener Membranen des glatten endoplasmatischen Retikulum** (ER) gewonnen.
- Syntheseenzyme befinden sich auf der luminalen und der zytosolischen Seite des ER (s. Kommentar).
- Aus neu synthetisierten Membranen des glatten ER werden Vesikel abgeschnürt und in die Membran des Golgi-Apparates transportiert.
- Im **Golgi-Apparat** erfolgt die Fertigstellung der Lipiddoppelschicht.
- Die fertige Lipiddoppelschicht wird in einem Vesikel zur Membran transportiert und dort eingefügt.
- Einzelne Phospholipide werden zusätzlich durch Lipidtransferproteine in die Membranen eingebaut.

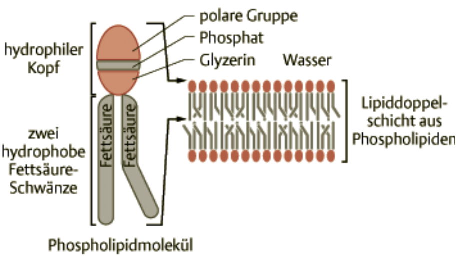
Kommentar

Aufbau, Funktion und Synthese der Plasmamembran: Zum Aufbau s. Antwort zur Frage 77.1. Vor allem die in die Lipiddoppelschicht eingelagerten Proteine erlauben eine Interaktion der Zelle mit der Umgebung (s. Antworten zu Fragen 77.2 und 77.3).
Zu den Membranlipiden zählen:

- Phospholipide
- Glykolipide
- Cholesterin.

Die Phospholipide lassen sich je nach zugrundeliegendem Alkohol – Glyzerin oder Sphingosin – in **Glyzerophospholipide** und **Sphingophospholipide** (Sphingomyelin) einteilen (s. Fall 9). Sphingomyelin zählt man aufgrund seines Grundbausteins Sphingosin auch zu den **Sphingolipiden**. Zu den Sphingolipiden gehören ebenfalls die Glykolipide, die auch aus Sphingosin aufgebaut sind, statt eines Phosphatanteils aber einen Zuckeranteil besitzen.

Alle Membranlipide haben einen **polaren hydrophilen Anteil** (= Kopf, Phosphatgruppe) und einen **apolaren hydrophoben Anteil** (= Schwanz, Fettsäuren). Durch diese Polarität ergibt sich der typische Aufbau von Membranen: Die Membranlipide aggregieren spontan zu **Doppelschichten**. Die hydrophilen Köpfe sind dem wässrigen Medium zugewandt, d. h. sie zeigen nach außen; die hydrophoben Schwänze wenden sich im Inneren der Doppelschicht einander zu.



Lipiddoppelschicht aus Phospholipiden

Je höher der Gehalt an ungesättigten Fettsäuren in der Membran ist, **desto höher ist die Fluidität** der Membranen. Ursache ist, dass die ungesättigten Fettsäuren an ihren Doppelbindungen abknicken. Dadurch ist eine dichte Packung der Phospholipide nicht möglich, es entstehen „Lücken", und die Fluidität der Membranen nimmt zu. Eukaryonte Plasmamembranen enthalten viel Cholesterin (ca. 20%), das die Membran nahe der polaren Kopfgruppen der Phospholipide stabilisiert.
In der Plasmamembran überwiegen

- in der nach innen (**zytosolisch**) gerichteten Schicht die **Glyzerophospholipide**
- und in der nach außen (**extrazellulär**) gerichteten Schicht die **Sphingolipide** (Sphingomyelin und Glykolipide).

Dies hängt mit der Synthese der Lipidmembranen im glatten endoplasmatischen Retiku-

➜ Fall 77 Seite 77

lum (ER) zusammen (s. auch Antwort zur Frage 77.4):

- **Glyzerophospholipide** können nur auf der **zytosolischen Membranseite** des glatten ER synthetisiert, werden aber durch ein spezielles Enzym auch in die luminale Seite des glatten ER überführt. So wird ein gleichmäßiges Wachstum der Doppelschicht ermöglicht. Die Glyzerophospholipide finden sich somit v. a. auf der zytosolischen, aber auch auf der luminalen Seite.
- Die Grundbausteine der **Sphingolipide** können nur auf der **luminalen Seite** des glatten ER synthetisiert werden, ein Transport in die zytosolische Seite erfolgt nicht. Daher befinden sie sich nur auf der luminalen Seite.

Nach der Synthese im glatten ER wird die Lipiddoppelschicht im Golgi-Apparat noch modifiziert und danach zur Plasmamembran transportiert. Bei der Fusion mit der Plasmamembran stülpt sich die **luminale Seite**, die v. a. aus **Sphingolipiden** (Sphingomyelin und Glykolipiden) besteht, nach **extrazellulär** aus. Die **Zuckerketten** der Glykolipide befinden sich daher immer **außen** auf den Zellen. Die ehemalige **zytosolische** Schicht, die v. a. **Glyzerophospholipide** enthält, bleibt weiterhin dem **Zytosol** zugewandt.

Sphärozytose: Die Sphärozytose (Syn. Kugelzellanämie) ist die häufigste hämolytische Anämie in Mitteleuropa (1:5000), sie wird meist **autosomal-dominant** vererbt. Bei ihr liegt ein **Defekt der Membranproteine der Erythrozyten** vor. Dadurch ist die Permeabilität der Erythrozytenmembran gestört, und es strömen vermehrt Wasser und Elektrolyte in die Erythrozyten. Diese nehmen daraufhin eine **Kugelgestalt** an, lassen sich nicht mehr so gut verformen und werden daher vorzeitig abgebaut. Dies geschieht v. a. in der **Milz**, diese ist daher **vergrößert**. Durch den gesteigerten Erythrozytenabbau (Hämolyse) kommt es zu **Bilirubinerhöhung** mit Gelbfärbung von Haut (**Ikterus**) und Schleimhäuten und Anämie mit nachfolgend gesteigerter Erythrozytenbildung. Dies führt zu vermehrtem Auftreten von **Retikulozyten**, unreifen Vorstufen der Erythrozyten, im Blut (s. Fallbeispiel).

Behandelt werden kann diese Erkrankung durch **Entfernung der Milz**. Hierdurch wird der Filter entfernt, der die deformierten Erythrozyten vorzeitig aus dem Blut entfernt. Nach der Milzentfernung normalisiert sich die Überlebenszeit der Erythrozyten, obwohl der Membrandefekt und damit die Kugelgestaltbildung bestehen bleiben.

ZUSATZTHEMEN FÜR LERNGRUPPEN

Phospholipide und Sphingolipide (Aufbau, Funktion)

GPI-Anker

Transportprozesse an Membranen

Abbau von Hämoglobin, Entstehung eines Ikterus

78 Überempfindlichkeitsreaktionen

78.1 Nennen Sie die verschiedenen Typen der Überempfindlichkeitsreaktionen und jeweils ein Beispiel! Um welchen Typ handelt es sich bei der allergischen Rhinitis?

- **Typ I:** anaphylaktische Sofortreaktion, z. B. Asthma bronchiale, **allergische Rhinitis**
- **Typ II:** zytotoxische Reaktion, z. B. Transfusionsreaktion, Rhesus-Unverträglichkeit
- **Typ III:** Immunkomplexreaktion, z. B. Arthus-Reaktion, systemischer Lupus erythematodes
- **Typ IV:** T-zellvermittelte Reaktion vom Spättyp, z. B. allergisches Kontaktekzem, Tuberkulinreaktion

78.2 Was wissen Sie über eosinophile Granulozyten und Mastzellen?

Eosinophile Granulozyten:

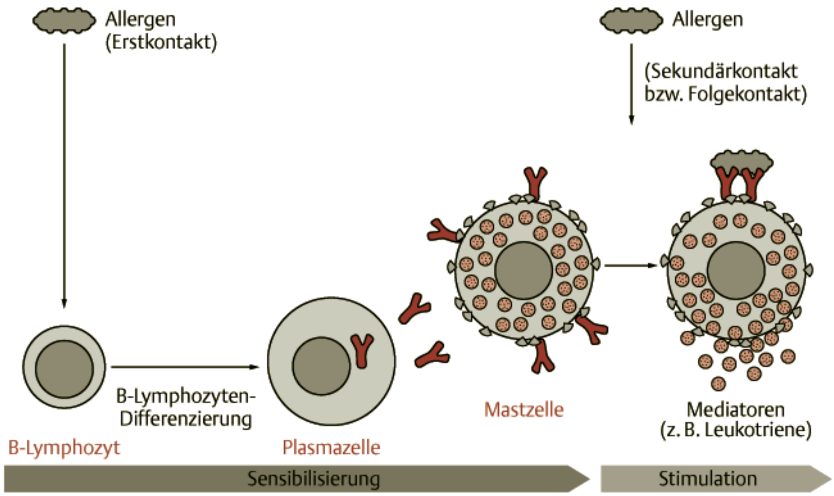
- Gehören zur unspezifischen zellulären Abwehr
- Enthalten zahlreiche basische Proteine, die sich mit dem sauren Farbstoff Eosin anfärben lassen

➜ Fall 78 Seite 78

- Aktivierte eosinophile Granulozyten besitzen Rezeptoren für das F_c-Fragment von IgE
- Spielen eine Rolle bei allergischen Reaktionen und Parasitenabwehr

Mastzellen:
- Gewebeständige Zellen
- Enthalten zahlreiche Granula, in denen sich Substanzen wie Histamin und Heparin befinden
- Besitzen Rezeptoren für das F_c-Fragment von IgE
- Spielen eine Rolle bei allergischen Reaktionen

!!! **78.3 Erläutern Sie, wie es zu den Symptomen bei einer Allergie kommt!**
- Bei einem **ersten Kontakt** mit einem Allergen werden von Plasmazellen IgE gegen das Allergen gebildet (= Sensibilisierungsphase). IgE binden sich an Mastzellen (Mastzellen besitzen Rezeptoren für das F_c-Fragment von IgE).
- Bei einem **zweiten (wiederholten) Kontakt** mit dem gleichen Allergen wird dieses an das IgE auf den Mastzellen gebunden. Verbindet ein Allergen mindestens 2 benachbarte IgE (Quervernetzung), schütten die Mastzellen Mediatoren wie Histamin, Leukotriene und Heparin aus.
- Vor allem **Histamin** bedingt die Symptome:
  - Vasodilatation mit Rötung (Erythem)
  - Steigerung der Gefäßpermeabilität (Ödem)
  - Kontraktion der glatten Muskulatur (Bronchospasmus)
  - Hypersekretion der Schleimhäute (Rhinitis)
  - Juckreiz.

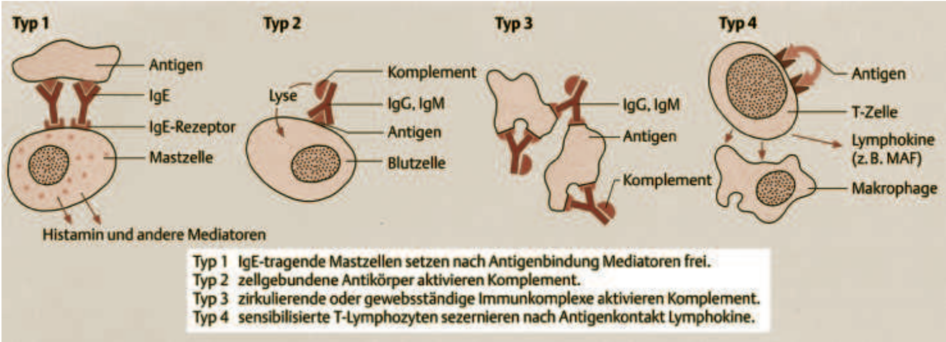


Pathophysiologie der Überempfindlichkeitsreaktion Typ I

Kommentar

Überempfindlichkeitsreaktionen: Hierbei handelt es sich um **überschießende Immunreaktionen auf eigentlich harmlose Substanzen** (Allergene). Nach der **Einteilung von Coombs und Gell** werden vier verschiedene Typen der Überempfindlichkeitsreaktion unterschieden (s. Antwort zur Frage 78.1). Unter dem Begriff **Allergie** wird häufig die **IgE-vermittelte Überempfindlichkeitsreaktion Typ I** verstanden. Die **Überempfindlichkeitsreaktionen Typ I, Typ II und Typ III** werden durch humorale Faktoren (v. a. durch **Antikörper**) innerhalb von Sekunden bis zu 12 Stunden vermittelt. Die **Überempfindlichkeitsreaktion Typ IV** wird zellulär über **T-Lymphozyten** innerhalb von 12 bis 72 Stunden vermittelt.

→ Fall 78 Seite 78



Überempfindlichkeitsreaktionen

Allergene: Allergene sind Substanzen, die vom Körper als fremd erkannt werden und dadurch eine spezifische Immunreaktion, z. B. die Bildung von Antikörpern, auslösen. Bei dieser Immunreaktion handelt es sich aber um eine Überempfindlichkeitsreaktion, da diese Substanzen eigentlich harmlos sind und zu keiner Immunreaktion führen dürften.

Überempfindlichkeitsreaktion Typ I: s. Antwort zur Frage 78.3. Häufige Allergene, die eine Typ-I-Reaktion auslösen können, sind Pollen, Hausstaubmilbenkot, Nahrungsmittel (z. B. Erdnüsse), Insektengifte und einige Medikamente (z. B. Penicillin).

Überempfindlichkeitsreaktion Typ II: Typ-II-Reaktionen werden durch Bindung von IgG oder IgM an Membranantigene ausgelöst. Im Verlauf kommt es zur Komplementaktivierung und damit Lyse der antikörperbeladenen Zelle.

Überempfindlichkeitsreaktion Typ III: Bei Typ-III-Reaktionen binden Antikörper freie Antigene. Durch Ablagerung dieser Antigen-Antikörper-Komplexe kommt es zu Komplementaktivierung und damit zu Gewebeschäden.

Überempfindlichkeitsreaktion Typ IV: Im Gegensatz zu den Überempfindlichkeitsreaktionen Typ I bis III werden Typ-IV-Reaktionen nicht antikörpervermittelt, sondern durch eine Überreaktion von T-Zellen hervorgerufen.

Allergische Rhinitis: Die allergische Rhinitis gehört zu den Überempfindlichkeitsreaktionen Typ I. Da etwa 20 % der Erwachsenen betroffen sind, ist sie eine der häufigsten allergischen Erkrankungen. Sie kann z. B. saisonal durch Pollen oder Schimmelpilze oder ganzjährig durch Hausstaubmilbenkot bedingt sein.

Die Hauptsymptome sind **Niesen**, **Juckreiz**, **Fließschnupfen**, **Entzündung der Bindehaut** (**Konjunktivitis**) und **Schwellung der Nasenschleimhaut**.

Die Diagnostik umfasst u. a. Anamnese, körperliche Untersuchung, Hauttests und Nachweis von spezifischem IgE. Als Hauttest wird v. a. der Pricktest eingesetzt. Hierbei werden Lösungen, die die üblichen Allergene enthalten, auf die Innenseite des Arms oder des Rückens getropft. Durch den Tropfen hindurch wird mit einer Lanzette oberflächlich in die Haut gestochen, ohne dass es zum Blutaustritt kommt. Nach 5 Minuten wird die Testlösung abgetupft und nach weiteren 10–15 Minuten wird die Reaktion an der Haut abgelesen.

Wichtigste Therapie ist – wie bei allen Überempfindlichkeitsreaktionen –, den **Kontakt mit dem Allergen zu vermeiden**. Zusätzlich können u. a. Medikamente zum Einsatz kommen.

ZUSATZTHEMEN FÜR LERNGRUPPEN

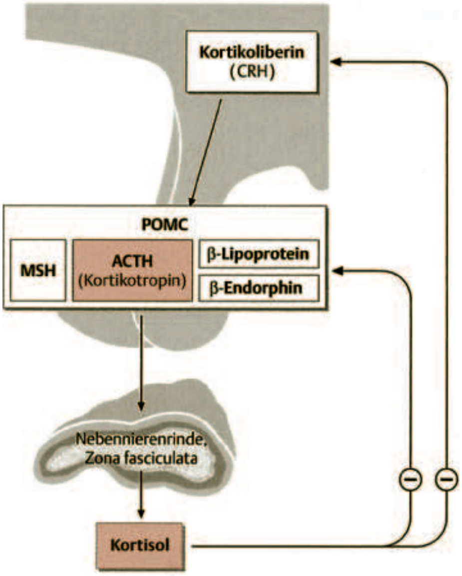
Basophile Granulozyten

Herkunft und Funktion von IL-1, IL-2, IL-6, IL-8 und IL-10

→ Fall 78 Seite 78

79.1 Erläutern Sie den Regelkreis der Kortisolfreisetzung!

- **CRH** (Corticotropin Releasing Hormon, Kortikoliberin) aus dem Hypothalamus stimuliert in der Hypophyse die Sekretion von **ACTH** (adrenokortikotropes Hormon, Kortikotropin).
- ACTH wirkt auf die Nebennierenrinde (v. a. auf die Zona fasciculata) und stimuliert die Synthese von **Kortisol**.
- Kortisol wirkt hemmend auf die CRH- und ACTH-Freisetzung (negative Rückkopplung).



Regelkreis der Kortisolfreisetzung

79.2 In welchen Schritten wird Kortisol synthetisiert?

Unter Beteiligung von cytochrom-P450-abhängigen Monooxygenasen entsteht Kortisol. Dabei finden insgesamt 3 Hydroxylierungen an den C-Atomen 11, 17 und 21 statt.

C_{27} Cholesterin ⟶ C_{21} Pregnenolon ⟶ C_{21} Progresteron ⟶ C_{21} Kortisol

Anzahl der C-Atome

79.3 Welche Wirkungen entfaltet Kortisol auf Stoffwechsel und Immunsystem?

- Wirkungen auf den **Stoffwechsel:**
  - **Gesteigerte Lipolyse und Proteolyse** → Bereitstellung von Aminosäuren und Glyzerin für die Glukoneogenese
  - **Steigerung von Glukoneogenese und Glykogensynthese in der Leber** → Blutglukose ↑
  - Die stärkste Kortisolausschüttung liegt in den Morgenstunden → es macht den Menschen fit für den Start in den Tag
- Wirkungen auf das **Immunsystem:**
  - Steigerung der **Lipokortinsynthese**, Lipokortin hemmt die Phospholipase A_2 und dadurch die Eikosanoidsynthese, so dass weniger Entzündungsmediatoren (Prostaglandine; s. Fall 39) entstehen → Entzündungshemmung
  - **Hemmung der IL-2- und Interferon-γ-Freisetzung** in T-Lymphozyten → Immunsuppression
  - Hemmung des M-CSF (Macrophage Colony Stimulating Factor) → **Monozytopenie**
  - **Induktion der Apoptose** von Lymphozyten → Immunsuppression

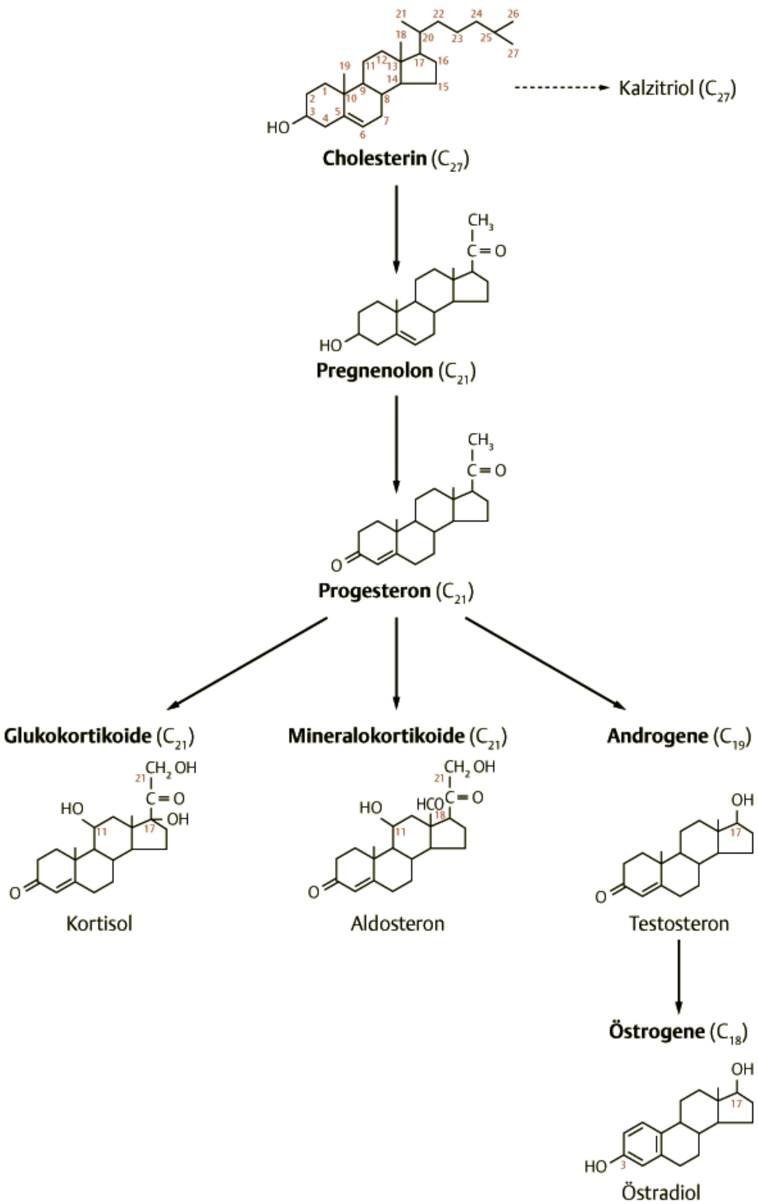
Kommentar

Glukokortikoide: Glukokortikoide gehören zu den Steroidhormonen und werden in der **Zona fasciculata der Nebennierenrinde** aus Cholesterin gebildet. Synthese und Freisetzung der Glukokortikoide wird durch das adrenokortikotrope Hormon (**ACTH**) aus der Adenohypophyse gesteuert. ACTH entsteht aus dem Prohormon Proopiomelanokortin (**POMC**) durch Proteolyse. Neben ACTH ist POMC auch Prohormon für β-Endorphin (ein endogenes Opioid), α-melanozytenstimulierendes Hormon (α-MSH) und β-Lipotropin.

Für die Synthese von Kortisol, dem wichtigsten Glukokortikoid, sind drei Hydroxylierungen an den C-Atomen 11, 17 und 21 notwendig. Diese werden durch Monooxygenasen katalysiert. Teile der Synthese finden sowohl im endoplasmatischen Retikulum als auch im Mitochondrium statt.

→ Fall 79 Seite 79

Kortisol ist als Steroidhormon **lipophil** und wird daher im Blut an **Transkortin** gebunden zu den Zielzellen befördert. An der Zielzelle angekommen, durchdringt es die Zellmembran und bindet an einen intrazellulär lokalisierten Kortisolrezeptor. Dadurch dissoziieren vom Kortisolrezeptor die Hitzeschockproteine HSP 70 und 90 ab, die an den inaktiven Kortisolrezeptor gebunden sind. Der Kortisol-Rezeptor-Komplex wandert in den Zellkern, verbindet sich mit einem zweiten Kortisol-Rezeptor-Komplex (Dimerisierung) und bindet die DNA an definierten Hormone-Response-Elements (HRE). Diese Bindungselemente liegen in transkriptionsregulierenden Bereichen bestimmter Gene. Durch Bindung des Hormon-Rezeptor-Dimers werden bestimmte Gene induziert oder unterdrückt. Das führt über Transkription und



Schema der Steroidhormonsynthese

➜ Fall 79 Seite 79

Translation letztlich zu einer gesteigerten oder verminderten Synthese von Proteinen.

Die **Kortisolwirkungen** beziehen sich zum einen auf den **Intermediärstoffwechsel**, zum anderen auf das **Immunsystem** (s. Antwort zur Frage 79.3).

Synthese der Steroidhormone: Zu den lipophilen Steroidhormonen gehören Mineralokortikoide (v. a. Aldosteron, s. Fall 61), Glukokortikoide (v. a. Kortisol), Sexualhormone (v. a. Dihydrotestosteron und Östradiol, s. Fall 8) und Kalzitriol. Alle Steroidhormone leiten sich vom **Cholesterin** ab, welches im ersten Schritt durch das Enzym **Desmolase** in **Pregnenolon** umgewandelt wird. Pregnenolon dient als Vorstufe für alle Steroidhormone (abgesehen von Kalzitriol). Die Steroidhormonsynthese beinhaltet neben einer **Verkürzung der Seitenkette des Cholesterins** v. a. **mehrere Hydroxylierungen**. Für diese Hydroxylierungen sind sog. **cytochrom-P450-abhängige Monoxygenasen** (Syn. mischfunktionelle Oxygenasen) zuständig. Diese Enzyme benötigen O_2 und NADPH + H^+. Das eine Sauerstoffatom wird bei der Reaktion auf das Substrat übertragen, das zweite Sauerstoffatom wird zu Wasser reduziert:

$$RH + O_2 + NADPH + H^+ \rightarrow ROH + H_2O + NADP^+$$

Cushing-Syndrom: Beim Cushing-Syndrom liegen **erhöhte Glukokortikoidwerte** vor (**Hyperkortisolismus**). Die häufigste Ursache des Hyperkortisolismus ist die therapeutische Langzeitbehandlung mit Glukokortikoiden (sog. iatrogenes Cushing-Syndrom) beispielsweise zur Unterdrückung von Immunreaktionen bei Autoimmunkrankheiten (z. B. Rheuma) oder zur Verhinderung einer Transplantatabstoßung. Krankheiten, die einen Hyperkortisolismus hervorrufen, sind:

- autonome ACTH-Produktion in der Hypophyse (zentrales Cushing-Syndrom, Syn. Morbus Cushing)
- paraneoplastische ektope ACTH-Produktion (Tumorzellen, z. B. eines kleinzelligen Bronchialkarzinoms, bilden ACTH)
- ein kortisolproduzierendes autonomes Adenom der Nebennierenrinde.

Typische Symptome und Befunde ergeben sich aus den Wirkungen des Kortisols, welches beim Cushing-Syndrom in zu großer Menge vorliegt:

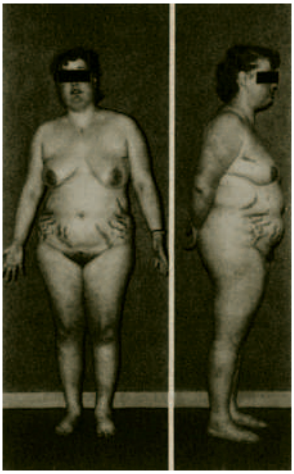
- Die Glukoneogenese ist so verstärkt, dass eine **Hyperglykämie mit diabetischer Stoffwechsellage** resultiert („Steroiddiabetes").
- Aufgrund der mineralokortikoiden Wirkung der Glukokortikoide kommt es zu einer **verstärkten Natrium- und Wasserretention** mit den Folgen **Bluthochdruck**, **Hypernatriämie** und **Hypokaliämie**.
- Der **verstärkte Proteinkatabolismus** führt zur **Muskelatrophie mit Muskelschwäche**.
- Die spezifische **Fettumverteilung** mündet in **Stammfettsucht**, **Vollmondgesicht** und **„Stiernacken"**.
- Durch verminderte Synthese von Knochengrundsubstanz und gesteigerte Kalziummobilisation aus dem Knochen kommt es zu **Osteoporose**. Zudem hemmt Kortisol die intestinale Kalziumabsorption.
- Adrenale Androgene werden verstärkt synthetisiert und bewirken bei weiblichen Patienten männlichen Behaarungstyp (**Hirsutismus**), **Akne** und **Amenorrhoe** (Ausbleiben der Regelblutung).
- Die Hemmung von Fibroblasten führt zu Kollagen- und Bindegewebeabbau, es können blaurote Dehnungsstreifen der Haut entstehen (**Striae distensae**).
- Durch Hemmung der Immunreaktion ist die **Abwehrlage** der Patienten **geschwächt**. Sie leiden z. B. unter Wundheilungsstörungen und häufigen Infektionen.
- Kortisol hat auch eine psychotrope Wirkung, so dass sich eine **Steroidpsychose** (Euphorisierung, Depression) entwickeln kann.

Diagnostiziert wird das Cushing-Syndrom durch verschiedene Tests und Bestimmung von Kortisol im Serum und im Urin sowie durch bildgebende Verfahren. Therapie der Wahl bei Tumor ist die Operation. Dabei wird das Adenom der Hypophyse oder der Nebenniere entfernt. Bei ektoper ACTH-Bildung erfolgt die Therapie medikamentös.

Eine Glukokortikoidtherapie, um z. B. eine Transplantatabstoßung zu vermeiden, kann nicht immer vermieden werden. Eine sorgfältige Dosierung der Glukokortikoide ist hier vorzunehmen. Trotzdem lassen sich Nebenwirkungen oft nicht ganz vermeiden und müssen als „das kleinere Übel" in Kauf genommen werden (z. B. zur Verhinderung einer Transplantatabstoßung). Nach einer längerdauernden Glu-

➜ Fall 79 Seite 79

kokortikoidmedikation kann es zu einer Atrophie der Nebennierenrinde kommen. Soll die Glukokortikoidmedikation beendet werden, so darf dies nur langsam geschehen (sog. Ausschleichen der Medikation), damit sich die Nebennierenrinde langsam wieder erholen und ihre Hormonproduktion aufnehmen kann. Andernfalls droht ein Glukokortikoidmangel.



Patientin mit Cushing-Syndrom (Vollmondgesicht, Stammfettsucht, Striae distensae)

ZUSATZTHEMEN FÜR LERNGRUPPEN

Symptome bei Hypokortisolismus

Weibliche und männliche Sexualhormone

Mineralokortikoide

80 Plasmaproteine und Akute-Phase-Proteine

80.1 Füllen Sie diese Tabelle zu den 5 Fraktionen der Plasmaproteine aus!

Faustregel: Albumin 60 %, α_1-Globulin 4 %, α_2-Globulin 8 %, β-Globulin 12 %, γ-Globulin 16 %

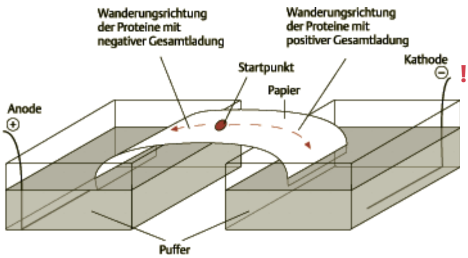
Fraktion	%-Anteil	Beispiele	Funktion
Albumine	55–65 % (≈ 60 %)	Albumin Präalbumin (Transthyretin)	Transport z. B. von Fettsäuren, Bilirubin, Pharmaka; Aufrechterhaltung des osmotischen Drucks Transport von Schilddrüsenhormonen
α_1-Globuline	2,5–4,5 (≈ 4 %)	α_1-Antitrypsin α_1-Lipoprotein (HDL) Prothrombin Thyroxinbindendes Globulin (TBG) Transcortin α_1-Antichymotrypsin	Hemmung von Proteasen (z. B. Trypsin, Elastase, Plasmin) Lipidtransport Proenzym von Thrombin Transport von Schilddrüsenhormonen Transport von Kortisol Inhibitor von Chymotrypsin
α_2-Globuline	6–10 % (≈ 8 %)	Caeruloplasmin Antithrombin III (AT III) Cholinesterase Haptoglobin Plasminogen Retinolbindendes Protein	Transport von Cu^{2+} Hemmung von Gerinnungsfaktoren Spaltung von Cholinestern (z. B. Acetylcholin) Hämoglobinbindung Proenzym von Plasmin Transport von Vitamin A
β-Globuline	8,5–14 (≈ 12 %)	β-Lipoprotein (LDL) Transferrin Fibrinogen C-reaktives Protein (CRP) Hämopexin	Lipidtransport Eisentransport Vorstufe von Fibrin Aktivierung des Komplementsystems Häminbindung
γ-Globuline	10–21 % (≈ 16 %)	Immunglobuline	Immunabwehr

➜ Fall 80 Seite 80

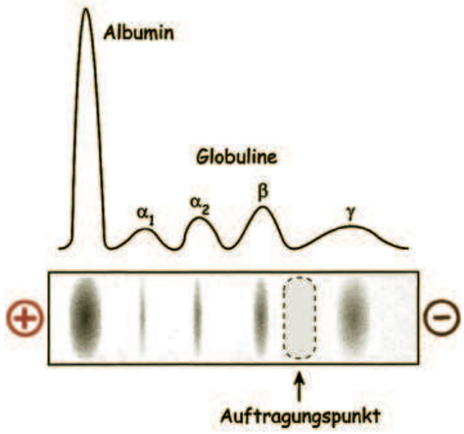
80.2 Erläutern Sie das Prinzip der Papierelektrophorese anhand der Proteinauftrennung!

Grundprinzip der Elektrophorese: elektrisch geladene Teilchen (z. B. Proteine) wandern durch ein Trägermaterial unter Einfluss einer elektrischen Spannung

- Bei der Papierelektrophorese werden die Proteine auf die Mitte eines Filterpapierstreifens aufgetragen.
- Die Streifenenden des Filterpapiers werden in einer Pufferlösung getaucht, in der sich Elektroden befinden.
- Die Proteine wandern nach Anlegen einer Spannung zu der Elektrode mit der entgegengesetzten Polarität (d. h. positiv geladene Proteine → Kathode; negativ geladene Proteine → Anode).
- Nach Beendigung der Elektrophorese wird das Filterpapier getrocknet, und die Proteine werden mit verschiedenen Methoden (z. B. mit dem Farbstoff Coomassie Blue) sichtbar gemacht.



Prinzip der Elektrophorese



Nach Abschluss der Elektrophorese werden die Proteine auf dem Trägermaterial angefärbt. Die Intensität des Farbbandes wird photometrisch gemessen. Für die Auftrennung der Plasmaproteine ergibt sich ein charakteristisches Bild mit fünf Fraktionen.

!!! **80.3 Warum kommt es zu einem Abfall aller Proteinfraktionen bis auf die der γ-Globuline?**

Die **Leber** synthetisiert **Albumine, α_1-, α_2- und β-Globuline**. Bei Leberzirrhose ist die Synthese aller dieser Fraktionen eingeschränkt. **γ-Globuline** werden dagegen von den **Plasmazellen** und – aufgrund der chronischen Entzündungsreaktion im Lebergewebe bei Leberzirrhose – auch noch verstärkt produziert. Dadurch verschiebt sich der absolute und relative Anteil der einzelnen Proteinfraktionen.

!!! **80.4 Erläutern Sie die Entstehung des Aszites!**

Der Aszites ist häufige Komplikation einer Leberzirrhose. Er entsteht durch mehrere Faktoren:

- Durch den gestörten Blutabfluss aus der Leber bei Leberzirrhose kommt es zur **vermehrten Lymphproduktion**. Aus den erweiterten Lymphgefäßen auf der Leberoberfläche tritt dann die Lymphflüssigkeit aus.
- Durch die Leberzirrhose kommt es zu erhöhtem Druck in der Pfortader (**portale Hypertonie**). Dadurch tritt vermehrt Flüssigkeit aus den Kapillaren in den Bauchraum aus.
- Aufgrund der Synthesestörung der Leber bei Leberzirrhose ist die **Albuminkonzentration im Blut erniedrigt**. Der onkotische Druck in den Blutgefäßen ist dadurch vermindert, und Wasser tritt aus den Blutgefäßen aus.

Kommentar

Plasmaproteine: Das Plasma des Menschen enthält über 100 verschiedene Proteine (6–8 g/l). Die meisten Plasmaproteine werden von der **Leber** gebildet. Mit Hilfe der Papierelektrophorese lassen sich die Plasmaproteine auftrennen (s. Antwort zur Frage 80.2). Durch diese Methode werden die Plasmaproteine in fünf Fraktionen aufgetrennt: Albumine, α_1-Globuline, α_2-Globuline, β-Globuline und γ-Globuline. Beim Gesunden haben die Konzentrationen der

→ Fall 80 Seite 80

Plasmaproteinfraktionen einen konstanten relativen Anteil (s. Antwort zur Frage 80.1). Bei verschiedenen Erkrankungen kann sich dieses Muster jedoch verschieben. Man spricht dann von Dysproteinämien.

Akute-Phase-Proteine: Im Rahmen einer **Entzündungsreaktion** wird die **Synthese einzelner Plasmaproteine in der Leber gesteigert** (z. B. C-reaktives Protein [CRP], Fibrinogen, Haptoglobin, α_1-Antitrypsin). Diese Synthesesteigerung wird durch Zytokine (z. B. Interleukin 1 und 6) vermittelt, die von Makrophagen und anderen Entzündungszellen gebildet werden. Man bezeichnet die gebildeten Proteine auch als Akute-Phase-Proteine. Sie unterstützen die unspezifische Abwehr (z. B. CRP) oder verhindern als Proteaseinhibitoren (z. B. α_1-Antitrypsin) die systemische Wirkung von Proteasen, die bei Entzündungsreaktionen freigesetzt werden. Besondere klinische Relevanz besitzt das **C-reaktive Protein (CRP)**, dessen Synthese v. a. bei bakteriellen Infektionen um das bis zu 2000-fache gesteigert sein kann. Es wird routinemäßig bei Verdacht auf Entzündungen bestimmt.

Leberzirrhose: Die Leberzirrhose ist das **Endstadium verschiedener chronischer Leberschädigungen**. Häufig wird sie durch Alkohol oder Viren hervorgerufen. Die Leberzellen sterben ab und werden durch Bindegewebe ersetzt. Die Leber ist dadurch nicht mehr in der Lage, ihre Funktionen aufrechtzuerhalten (sog. Leberinsuffizienz). Hierzu gehören u. a. die Synthese von Plasmaproteinen und Gerinnungsfaktoren sowie die Entgiftung, z. B. von Ammoniak. Es entwickeln sich u. a. **Aszites** (s. Antwort zur Frage 80.4), **Gerinnungsstörungen** und **Leberkoma**.
Der Aszites wird in Abhängigkeit seiner Ausprägung behandelt. In leichteren Fällen reichen Beschränkungen des Flüssigkeits- und Salzkonsums. Bei mittelschweren Fällen werden Medikamente (z. B. Schleifendiuretika) zur Reduktion der Flüssigkeit eingesetzt. In schweren Fällen muss der Azites punktiert werden. Hierzu wird eine Hohlnadel in die Bauchhöhle eingeführt und der Aszites abgelassen.

ZUSATZTHEMEN FÜR LERNGRUPPEN

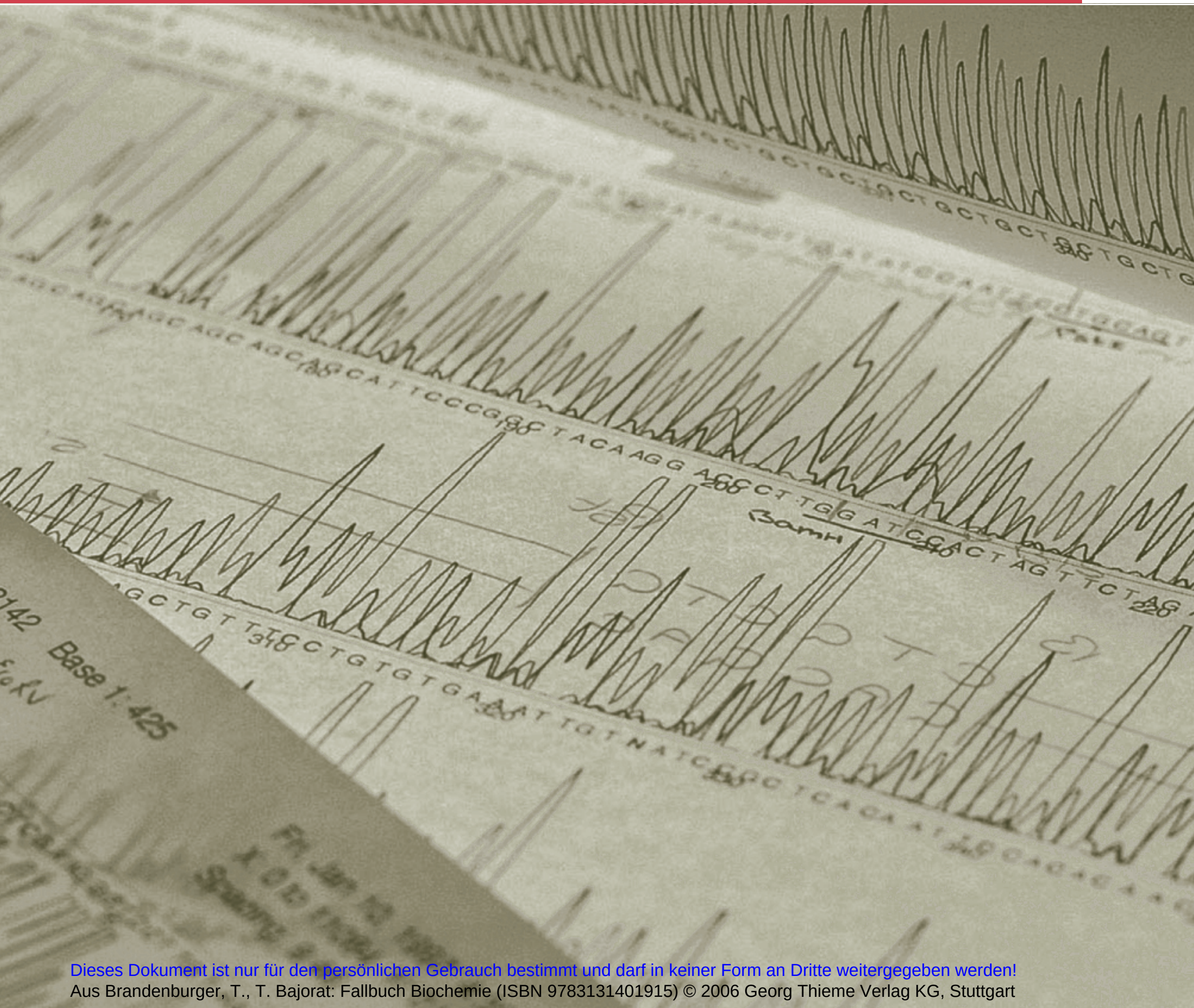
Veränderungen der Plasmaprotein-Zusammensetzung bei akuter Entzündung, nephrotischem Syndrom und monoklonaler Gammopathie

γ-Globuline (Klassen)

Leber (Aufbau, Funktionen)

➜ Fall 80 Seite 80

Anhang



Quellenverzeichnis der Abbildungen

Fall 3, Fall 20, Fall 24, Fall 37 (2×)
Abdolvahab-Emminger, H. (Hrsg.), Physikum Exakt, 4. Auflage, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, New York, 2005

Fall 43 (2×)
Baumann, T., Atlas der Entwicklungsdiagnostik, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, New York, 2002

Fall 12
Biesalski, H. K., Grimm, P., Taschenatlas der Ernährung, 3. Auflage, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, New York, 2004

Fall 14
Biesalski, H. K. et al. (Hrsg.), Vitamine, Spurenelemente und Mineralstoffe, 2. Auflage, Georg Thieme Verlag, 2002

Fall 3
Boeck, G., Kurzlehrbuch Chemie, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, New York, 2003

Fall 1 (modifiziert)
Doenecke, D. et al., Karlons Biochemie und Pathobiochemie, 15. Auflage, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, New York, 2005

Fall 25
Gerlach, R., Bickel, A., Fallbuch Neurologie, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, New York, 2005

Fall 25
Genzwürker, H., Hinkelbein, J., Fallbuch Anästhesier, Intensivmedizin und Notfallmedizin, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, New York, 2005

Fall 34
Hahn, J.-M., Checkliste Innere Medizin, 3. Auflage, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, New York, 2000

Fall 4 (modifiziert)
Hof, H., Dörris, R., Duale Reihe Mikrobiologie, 2. Auflage, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, New York, 2002

Fall 6, Fall 12 (modifiziert), Fall 15 (modifiziert), Fall 23, Fall 30 (2×), Fall 31, Fall 38, Fall 40, Fall 45, Fall 46, Fall 56, Fall 62, Fall 68 (modifiziert), Fall 69, Fall 76 (2×), Fall 80
Horn, F. et al., Biochemie des Menschen, 3. Auflage, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, New York, 2005

Fall 19
Hof, H., Dörris, R., Duale Reihe Mikrobiologie, 2. Auflage, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, New York, 2002

Fall 38
Hofer, M., Sono Grundkurs, 5. Auflage, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, New York, 2005

Fall 8, Fall 14, Fall 35, Fall 44, Fall 72 (3×)
Huppelsberg, J., Walter, K., Kurzlehrbuch Physiologie, 2. Auflage, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, New York, 2005

Fall 64, Fall 78
Jung, E. G., Moll, I., Duale Reihe Dermatologie, 5. Auflage, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, New York, 2003

Fall 22
Karlson, P. et al., Biochemie, 14. Auflage, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, New York, 1994

Fall 32
Klinke, R., Silbernagl, S. (Hrsg.), Lehrbuch der Physiologie, 4. Auflage, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, New York, 2003

Fall 1 (2× modifiziert), Fall 3 (2×), Fall 4 (2×), Fall 7, Fall 9 (3×), Fall 11, Fall 13 (2×), Fall 14 (korrigiert), Fall 15 (7×), Fall 16, Fall 19 (modifiziert) Fall 21 (2×), Fall 24 (modifiziert), Fall 26 (2×), Fall 29 (korrigiert), Fall 30, Fall 33 (modifiziert), Fall 37 (2×), Fall 38 (3×), Fall 39 (modifiziert), Fall 40 (2× modifiziert), Fall 41, Fall 47 (2× modifiziert), Fall 48 (3×), Fall 49 (2×), Fall 51, Fall 55, Fall 57, Fall 59, Fall 60, Fall 61, Fall 66 (2×), Fall 67, Fall 68 (modifiziert), Fall 69 (2×), Fall 71 (2×), Fall 75 (4×), Fall 80 (2×), Anhang (3 Tabellen)
Königshoff, M., Brandenburger, T., Kurzlehrbuch Biochemie, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, New York, 2004

Fall 26, Fall 77 (modifiziert)
Koolman, J., Röhm, K.-H., Taschenatlas der Biochemie, 3. Auflage, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, New York, 2003

Fall 23
Mach, K., Dermatologie, Ferdinand Enke Verlag, Stuttgart, 1995

Fall 11 (2×), Fall 27, Fall 69
Müller, K., Müller, S., GK2 Klinische Chemie, 15. Auflage, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, New York, 2002

Fall 12
Niessen, K.-H., Pädiatrie, 6. Auflage, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, New York, 2001

Fall 25, Fall 47
Poeggel, G., Kurzlehrbuch Biologie, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, New York, 2005

Fall 27, Fall 31, Fall 37, Fall 52 (2×), Fall 76, Anhang (Pentosephosphatweg)
Rassow, R. et al. Duale Reihe Biochemie, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, New York, 2006

Fall 63
Schwegler, J. S., Der Mensch: Anatomie und Physiologie, 3. Auflage, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, New York, 2002

Fall 53
Siegenthaler, Differentialdiagnose innerer Krankheiten, 18. Auflage, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, New York, 2000

Fall 2, Fall 8, Fall 30 (2×)
Sitzmann, F. C., Duale Reihe Pädiatrie, 2. Auflage, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, New York, 2002

Fall 74
Thiemes Innere Medizin (TIM), Georg Thieme Verlag, Stuttgart, New York, 1999

Fall 8
Walter, K., Fallbuch Physiologie, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, New York, 2005

Fall 7
Zierz, S., Jerusalem, F., RRN Muskelerkrankungen, 3. Auflage, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, New York, 2003

Normwerte und Referenzbereiche

Blut und Immunsystem

	Konventionell	SI-Einheiten
Blutbild		
• Leukozyten		4,9–9,9 * 10^{9}/l
• Erythrozyten		4,4–5,9 * 10^{12}/l
• Hämatokrit	33,4–46,2 %	0,334–0,462
• Hämoglobin (Hb)	12,0–17,0 g/dl	7,4–10,9 mmol/l
• Thrombozyten		182–325 * 10^{9}/l
• MCV	28–32 pg Hb	
• MCH	80–100 fl	
• MCHC	320–360 g/l	
Blutgerinnung		
• Aktivierte partielle Thromboplastinzeit (aPTT)		15,0–30,0 s
• Quick	70–120 %	0,7–1,2
• INR		0,90–1,20
Blutgasanalyse		
• $paCO_2$	32–45 mmHg	4,27–6,40 kPa
• paO_2	80–110 mmHg	11,0–14,5 kPa
• COHb	0,0–0,8 %	0,0–0,008
• MetHb	0,2–0,6 %	0,002–0,006
• pH		7,35 - 7,45
• BE (Base-Exzess)		-2,5,0–2,5 mmol/l
• Standardbikarbonat		21–28 mmol/l
Elektrolyte		
• Chlorid		98–112 mol/l
• Kalium		3,5–5 mmol/l
• Kalzium		2,2–2,6 mmol/l
• Natrium		135-150 mmol/l
Retentionsparameter		
• Kreatinin	0,7–1,3 mg/dl	30–110 µmol/l
• Harnstoff	10–50 mg/dl	2–8 mmol/l
Leberwerte		
• γ-GT		0–85U/l
• AST (ASAT, GOT)		0–37U/l
• ALT (ALAT, GPT)		0–50U/l
• Bilirubin	0,20–1,2 mg/dl	3–20 µmol/l
Entzündungsparameter		
• CRP	0,0–0,5 mg/dl	
Sonstige		
• Blutglukose	70–105 mg/dl	3,89–5,83 mmol/l
• Plasmaosmolalität		280–300 mosm/kg
• Urinosmolalität		800–1400 mosm/kg

Herz-Kreislaufsystem

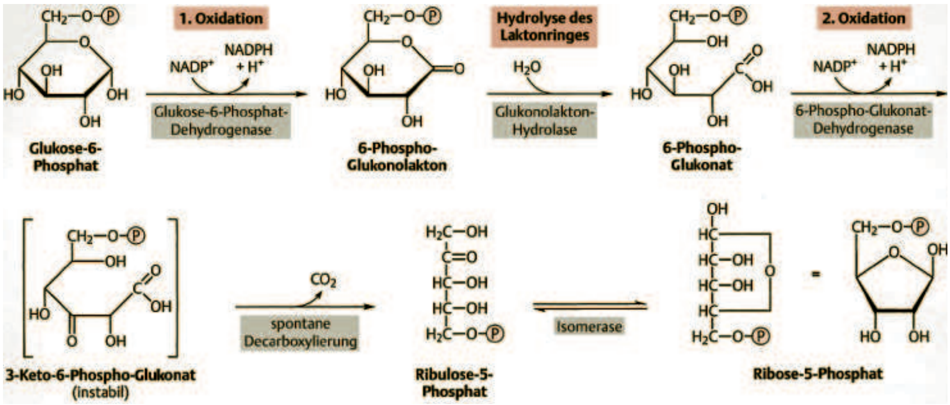
Blutdruck	systolisch <140 mmHg, diastolisch <90 mmHg
(Ruhe-)Herzfrequenz (Puls)	50–100/min

Überblick Steroidhormonsynthese

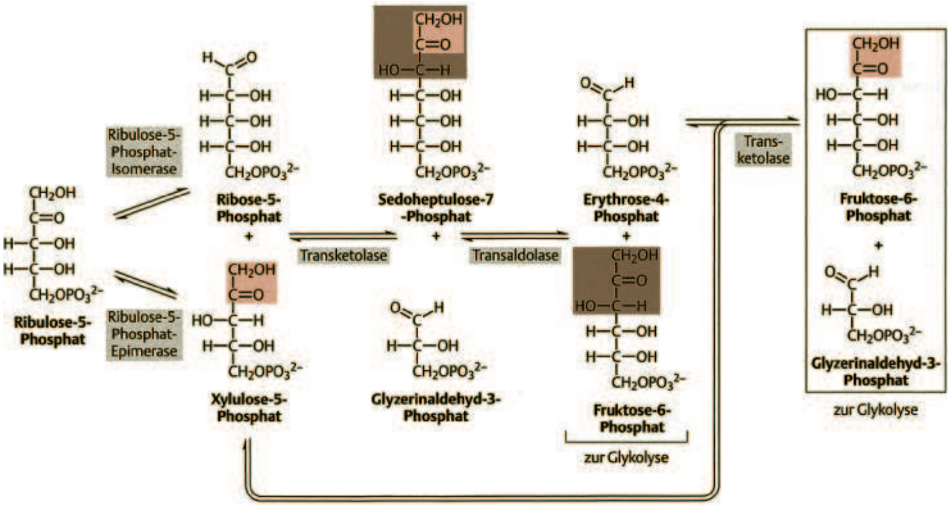


Überblick Pentosephosphatweg

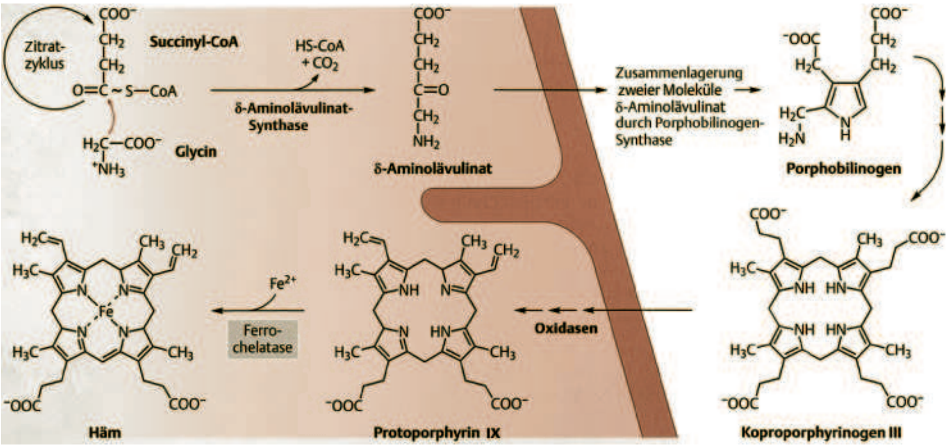
Reaktionen des oxidativen Abschnitts des Pentosephosphatweges



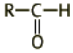
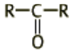
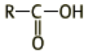
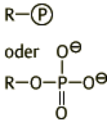
Reaktionen des nichtoxidativen Abschnitts des Pentosephosphatweges



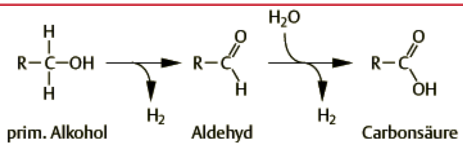
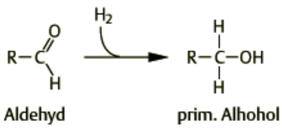
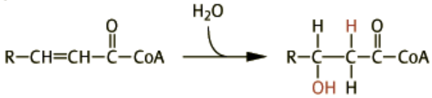
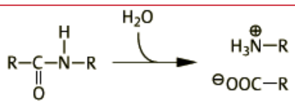
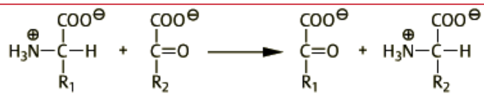
Überblick Häm-Biosynthese



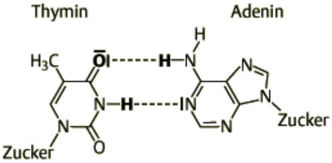
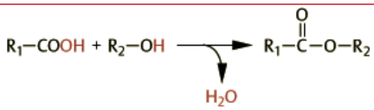
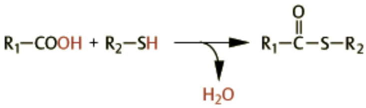
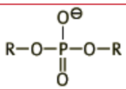
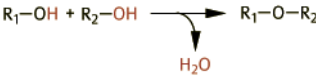
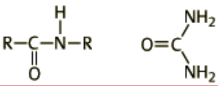
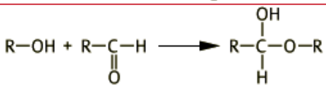
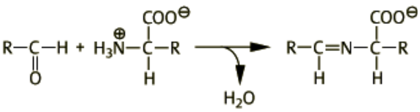
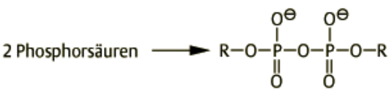
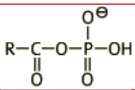
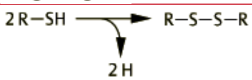
Wichtige funktionelle Gruppen

Name	Formel
Hydroxylgruppe (Alkohol)	R–OH
Carbonylgruppe (Aldehyd)	
Ketogruppe (Keton)	
Carboxylgruppe	
Methylgruppe	R–CH_3
Ethylgruppe	R–C_2H_5
Aminogruppe	R–NH_2
Sulfhydrylgruppe	R–SH
Phosphorylgruppe	

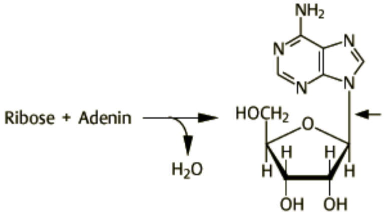
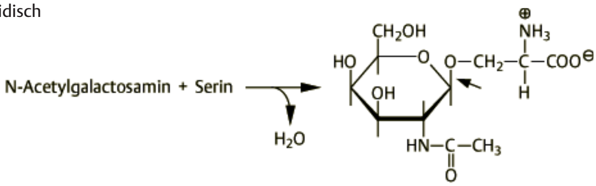
Wichtige Reaktionen

Name	Reaktion	Beschreibung
Oxidation/ Dehydrierung		– Subtraktion von Wasserstoff – Beispiel: Oxidationsreihe eines primären Alkohols
Reduktion/ Hydrierung		– Addition von Wasserstoff – Rückreaktion zur Oxidation
Hydratisierung	*β*-Oxidation 	– Addition von Wasser (H_2O)
Hydrolyse		– Spaltung eines Moleküls mit Hilfe von Wasser – z.B.: Proteolyse durch Spaltung einer Peptidbindung
Transaminierung		– „Verschieben“ von Aminogruppen – wichtige Reaktion im Aminosäurestoffwechsel

Wichtige Reaktionen

Bindungstyp	Formel	Vorkommen
Doppelbindung (konjugiert/isoliert)	C=C Doppelbindung  – konjugiert  – isoliert	- z. B. in Fettsäuren isoliert
Wasserstoffbrücke		- bildet z. B. Sekundärstrukturen von Proteinen - kommt in der DNA-Doppelhelix vor (zwischen den Basen)
Ester		- Carboxylgruppe + Alkoholgruppe
Thioester		- Carboxylgruppe + Sulfhydrylgruppe - z. B. in Acetyl-CoA oder Acyl-CoA
Phospho**di**ester		- Phosphorsäure + 2 Alkoholgruppen - z. B. in Phospholipiden
Ether		- 2 Alkoholgruppen
Säureamid		- Carboxylgruppe + Aminogruppe - als Peptidbindung Primärstruktur der Proteine - in Harnstoff
Halbacetal		- Alkoholgruppe + Aldehydgruppe - z. B. in ringförmigen Monosacchariden
Schiff-Base		- Aldehydgruppe + Aminogruppe - z. B. bei der Synthese des Kollagens oder während der Transaminierung
Anhydrid		- 2 Carbonsäuren
Phosphoanhydrid		- 2 Phosphorsäuren - z. B. in Nukleotidtriphosphaten
gemischtes Säureanhydrid		- Carbonsäure + Phosphorsäure - z. B. in 1,3-Bisphosphoglycerat (Glykolyse)
Disulfid		- 2 Sulhydrylgruppen unter Wasserstoffabspaltung - Stabilisatoren, bilden z. B. Proteinstrukturen - Glutathiondisulfid

Wichtige Bindungstypen

Bindungstyp	Formel	Vorkommen
N-glykosidisch		- Verbindung zwischen Base und Zucker in Nukleotiden unter Wasserabspaltung - Verbindung zwischen Asparagin und Zucker in Proteoglykanen unter Wasserabspaltung
O-glykosidisch		- Verbindung zwischen Serin/Threonin und Zucker in Proteoglykanen unter Wasserabspaltung - Verknüpfung von Monosacchariden unter Wasserabspaltung

Sachverzeichnis

A

A-Antigen 257
A-Stelle = Akzeptor-Stelle 205
AB0-Blutgruppen-System 259
Abwehrsystem
– spezifisches 90
– unspezifisches 90, 168, 255
ACAT = Acyl-CoA-Cholesterin-Acyl-Transferase 260
ACE-Hemmer 200
Acetaldehyd (Ethanal), Alkoholabbau 182
Acetaldehyddehydrogenase 182
Acetessigsäure (Acetoacetat) 199. 237
Aceton 237
Acetyl-CoA, Zitratzyklus 217
Acetyl-CoA-Carboxylase-Reaktion 210
Acetylcholin 215, 287
Acetylcholinesterase 215
Acetylglukosamin 220
Acetylsalicylsäure (ASS) 162, 187
Aconitase, Zitratzyklus 217
ACTH = adrenokortikotropes Hormon 295
Acyl-Adenylat 184
Acyl-Carnitin 184
Acyl-Carnitintransferase 1 184
Acyl-Carnitintransferase 2 184
Acyl-Carrier-Protein (ACP) 211
Acyl-CoA 184
Acyl-CoA-Cholesterin-Acyl-Transferase (ACAT) 260
Acyl-CoA-Dehydrogenase 183
Acyl-Transferase 211
Addison, Morbus 247
Adenin 179
– Abbau 279
Adenin-Phosphoribosyltransferase (APRT) 181
Adenosin 179
Adenosinmonophosphat (AMP) 154, 179
Adenylatzyklase 276
ADH = Alkoholdehydrogenase 182
ADH = Antidiuretisches Hormon (Adiuretin) 263
Adipositas 212
ADP-Rezeptor-Antagonist 162
Adrenalin 115, 287
Adrenogenitales Syndrom (AGS) 101
Adrenokortikotropes Hormon (ACTH) 295
Adrenoleukodystrophie (ALD) 177
Aerobe Energiegewinnung 130, 156, 241
Agammaglobulinämie, kongenitale 133
Agarose-Gelelektrophorese 96
Ahornsirupkrankheit 217
AIDS = Acquired Immunodeficiency Syndrome 93
Akromegalie 174
Akute-Phase-Protein 298
Akzeptor-Stelle (A-Stelle) 205
Alanin 170, 248
Alanintransaminase (ALT) 120
Albumin 298
– Kupfertransport 201
ALD = Adrenoleukodystrophie 177
Aldimin 120
Aldolase B 166
Aldosteron 245
Alkalische Phosphatase 200
Alkoholabbau 182
Alkoholdehydrogenase (ADH) 182, 200
Alkoholmissbrauch 186
Alkoholstoffwechsel 185
Alkylanz 245
Allergen 294
Allergie 292
Allergische Rhinitis 294
Allopurinol 280
Allosterische Regulation 275
Alpha-1,6-Glukosidase 124
Alpha-Amanitin 128
Alpha-Helix 87
Alpha-Ketoglutarat 120, 171
– Zitratzyklus 217
Alpha-Ketoglutaratdehydrogenase, Zitratzyklus 217
Alpha-Ketoisovalerat-Dehydrogenase 216
Alpha-Ketosäure-Dehydrogenase 217
Alpha$_1$-Antitrypsin 298
Alpha$_1$-Globulin 298
Alpha$_1$-Lipoprotein (HDL) 298
Alpha$_2$-Globuline 298
ALT = Alanintransaminase 120
Amin, biogenes 121, 248
Aminoacyl-tRNA 207
Aminoglykosid 206
Aminolävulinat-Synthase 144
Aminolävulinsäure 145
Aminopeptidase 112
Aminopropanol 248
Aminosäure 146
– essenzielle 111, 148
– glukogene 120, 191, 193
– ketogene 120, 191, 193
– nichtproteinogene 148

– posttranslationale Modifizierung 148
– proteinogene 147
Aminosäureabbau 119
– Decarboxylierung 121
– Desaminierung 120
– Kohlenstoffgerüst 191
– Stickstoffelimination 171
– Transaminierung 120
Ammoniak, Entgiftung 170
AMP = Adenosinmonophosphat 154, 179
– Abbau 279
AMPA-Rezeptor 288
Amphiphilie 105
Amylase 111, 274
Amylo-1,6-Transglukosylase 123
Anaerobe Energiegewinnung 130, 156, 241
Anämie 95
– Eisenmangel- 95
– perniziöse 139
Anaphylaktische Sofortreaktion 292
Anaplerotische Reaktion 219
Androgen 101, 245
Anenzephalus 165
ANF = Atrialer natriuretischer Faktor 198-199
Angina pectoris 262
Angioödem, hereditäres (HAE) 256
Angiotensin II 198, 246
Angiotensin-Converting-Enzyme (ACE) 198
Annealing 96
ANP = Atriales natriuretisches Peptid 198
Anticodon 207
Antidiuretisches Hormon (ADH) 263
Antigen 92
Antihämophiler Faktor A = Faktor VIII 233
Antihämophiler Faktor B = Faktor IX 233
Antikoagulanz, orales 190
Antikörper 132
– Klassen 133
Antimetabolit 229
Antionkogen 272
Antithrombin 234
Antithrombin III (AT III) 298
α_1-Antitrypsin 298
APC = aktiviertes Protein C 232
Apolipoprotein 260
Apoptose 149
Apotransferrin 94
APRT = Adenin-Phosphoribosyltransferase 181
Aquaporin (AQP) 263
Arachidonsäure 141, 186
Arachnodaktylie 194
Arginin, Harnstoffzyklus 170
Aromatase 136
Arterielle Hypertonie 199
Arteriosklerose 262
Ascorbinsäure = Vitamin C 235
Asparagin, Abbau 121
Aspartat 248
– Harnstoffzyklus 170
– Purinnukleotidsynthese 180
Aspartataminotransferase (AST) 122, 174, 240
ASS = Acetylsalicylsäure (Aspirin) 162, 187
Aszites 299
AT III = Antithrombin III 298
AT_1-Rezeptorantagonist 200
Atmungskette 128, 185
– Enzyme 99
ATP-Gewinnung 130
Atriales natriuretisches Peptid (ANP) 198

B

B-Antigen 257
B-Konformation, DNA 155
B-Lymphozyt 132
B-Zell-Rezeptor (BZR) 133
B-Zelle *siehe* B-Lymphozyt
Bakterium
– gramnegatives 281
– grampositives 281
– Zellwand 281
Base
– komplementäre 152
– Purin- 154, 179
– Pyrimidin- 154, 227
Basenexzisionsreparatur 153
Bcl-2-Protein 149
Benzodiazepin 289
Beriberi 219, 236
Beta-Alanin 248
Beta-Blocker 115
Beta-Faltblatt 88
Beta-Globulin 298
Beta-Haarnadelbiegung 88
Beta-HMG-CoA = Beta-Hydroxy-Beta-Methyl-Glutaryl-CoA 238, 284
Beta-HMG-CoA-Lyase 238
Beta-HMG-CoA-Reduktase 260, 284
Beta-HMG-CoA-Synthetase 238
Beta-Hydroxy-Acyl-CoA-Dehydrogenase 183
Beta-Hydroxybutyrat (Beta-Hydroxybuttersäure) 237
Beta-Karotin 116
Beta-Keto-Thiolase 183
Beta-Laktamase 283
Beta-Laktamring 283
Beta-Lipoprotein (LDL) 298
Beta-Oxidation 182
– Mitochondrium 177, 182
– Peroxisom 177
Beta-Rezeptorantagonist 115
Beta-Schleife 88
Bilirubin 265
– direktes 202
– indirektes 202
Bindegewebe 197
– Proteoglykan 220
Biogenes Amin 121, 248
Biotin 235, 274
– Fettsäuresynthese 210
Biotransformation 225
1,3-Bisphosphoglyzerinsäure (1,3-BPG) 156
2,3-Bisphosphoglyzerinsäure (2,3-BPG) 157
– Erythrozyten 269
Blausäure 130
Blot-Verfahren 97
Blutgerinnung 160, 230
Blutgruppen-Antigene 257
Bluthochdruck 199
Blutplättchen 162
Blutstillung 160, 230
Blutungszeit 161

Blutzuckergedächtnis 83
BMI = Bodymass-Index 212
Bovine spongioforme Enzephalopathie (BSE) 90
Branching Enzym 123
Brennwert 112
– biologischer 112
– physikalischer 112
Brustkrebs 271
BSE = bovine spongioforme Enzephalopathie 90
Buttersäure 141
BZR = B-Zell-Rezeptor 133

C

c-Onkogen 271
C-Peptid = connecting peptide 82
C-reaktives Protein (CRP) 298, 300
C-terminales Ende 89
C1-Inhibitor-Mangel 256
C3-Konvertase 255
C5-Konvertase 255
Caeruloplasmin 298
– = Ferrooxidase I 200
Cap-Struktur, mRNA 126, 208
Carbamylphosphat 170
Carbamylphosphat-Synthetase I (CPS I) 170
Carbamylphosphat-Synthetase II (CPS II) 170, 229
Carboanhydrase 200
γ-Carboxylierung 188
Carboxypeptidase 112, 265
Cardiolipin 99, 104
Carnitin 184
Caspase 149
CCK = Cholezystokinin 267
CD = Cluster of Differentiation 92
$CD4^+$-T-Lymphozyt = T-Helfer-Lymphozyt 90
$CD8^+$-T-Lymphozyt = zytotoxischer T-Lymphozyt 90
cDNA = complementary DNA 97
CDP-Cholin 104, 229
CDP-Diacylglyzerin 104
CDP-Ethanolamin 104
Ceramid 141
– Blutgruppenantigen 257
– Glykolipid 258
Chaperon 208
Chemotaxis 254
Chenodesoxycholsäure 265, 285
Chinonreduktase 188
Chloramphenicol 207
Choledocholithiasis 268
Cholekalziferol = Vitamin D_3 85
Cholesterin 267, 284
– „böses“ 263
– „gutes“ 263
– Abbauprodukte 285
– Biosynthese 284
Cholesterinstein 286
Cholezystitis 268
Cholezystokinin (CCK) 267
Cholezystolithiasis 268
Cholin 287
Cholinesterase 298
Cholsäure 265, 285
Chondroitinsulfat 220
Choriongonadotropin, humanes (β-hCG) 134
Christmas-Faktor = Faktor IX 233
Chromatin 153
Chromatinschleife 153
Chylomikronen 260
Chymotrypsin 112, 265
Chymotrypsinogen 265
Citrullin, Harnstoffzyklus 170
CJD = Creutzfeldt-Jakob-Erkrankung 89
Clopidogrel 162
Cluster of Differentiation (CD) 92
CMP = Cytidinmonophosphat 154, 227
– Abbau 280
Co-Lipase 265
Cobalamin = Vitamin B_{12} 138, 235
Cobalt 201
Code, genetischer 205
Codon 205
– Start- 205
– Stopp- 205
Coenzym A 274
Coma diabeticum 239
complementary DNA (cDNA) 97
COMT = Katecholamin-O-Methyl-Transferaseg 114
Connecting peptide = C-Peptid 82
Coombs und Gell, Einteilung nach 293
CoQ = Koenzym Q (Ubichinon) 129, 274
Cori-Zyklus 240
Corticotropin Releasing Hormon (CRH) 295
COX = Cyclooxygenase 187
COX-Hemmer 187
CPS I =Carbamylphosphat-Synthetase I 170
CPS II = Carbamylphosphat-Synthetase II 170, 229
Creutzfeldt-Jakob-Erkrankung (CJD) 89
CRH = Corticotropin Releasing Hormon 295
Cristaetyp 100
CRP = C-reaktives Protein 298, 300
CTP = Cytidintriphosphat 228
Cu-ATPase 200
Cushing-Syndrom 297
Cyanidion 131
Cyclooxygenase (COX) 186
Cyclooxygenasehemmer 162, 187
Cyclophosphamid 245
Cystathionin 191
Cysteamin 248
Cystein 191, 248
– Abbau 121
Cytidin 227
Cytidinmonophosphat (CMP) 154, 227
– Abbau 280
Cytidintriphosphat (CTP) 228
Cytochrom 144
Cytochrom c 129
– Apoptose 149
Cytochrom-c-Oxidase = Komplex IV 129, 200

Cytochrom-P450-abhängige Monooxygenase 226
Cytosin 227

D

DAG = Diacylglyzerin 276
DAO = Diaminooxidase 249
Debranching Enzym 124
Decarboxylierung, Aminosäureabbau 121
7-Dehydrocholesterin = Provitamin D_3 85
Dehydrogenase (DH) 200
Dehydrogenase-Reaktion 184
Delta-Aminolävulinat-Synthase 144
Delta-Aminolävulinsäure 145
Dephosphorylierung, Enzym 275
Dermatansulfat 220
Desaminierung, Aminosäureabbau 120
Desmolase 297
Desoxy-Nukleotiddiphosphat (dNDP) 228
Desoxy-Thymidinmonophosphat (dTMP) 228
Desoxy-Uridinmonophosphat (dUMP) 227
Desoxyadenosylcobalamin 138
Desoxyribonukleinsäure *siehe* DNA
Desoxyribose, Entstehung aus Ribose 228
Dexoxyribonukleotid 152
DHAP = Dihydroxyacetonphosphat, Fettsäuresynthese 211
DHF = Dihydrofolsäure 163
DHF-Reduktase = Dihydrofolsäure-Reduktase 163
Diabetes insipidus 264
Diabetes mellitus 83
– Typ I 238
Diacylglyzerin, (DAG) 276
Diacylphosphoglyzerid = Phosphatidsäure = Glyzerophosphatid 104
Diaminooxidase (DAO) 249
Diapedese 168
Diazepam 289
Diglyzerid 140
Dihydrofolsäure (DHF, FH_2) 163
Dihydrofolsäure-Reduktase (DHF-Reduktase) 163
– Folsäureantagonist 228
5α-Dihydrotestosteron 102
Dihydroxyacetonphosphat (DHAP)
– Fettsäuresynthese 211
– Fruktoseabbau 166
– Glykolyse 155
3,4-Dihydroxyphenylalanin = Dopa 248
1,25-Dihydroxycholekalziferol = Kalzitriol = Vitamin-D-Hormon 85, 159
Dimerisierung
– Hormon-Rezeptor-Komplex 247
– Thymin- 153
Dimethylallyl-PP = Dimethylallyldiphosphat 284
Dipeptid 87
Diphosphatidylglyzerin 104
Dipol-Dipol-Wechselwirkung, Proteinstruktur 88
Disaccharid 111
Distaler Tubulus, Niere 252
Disulfidbrücke, Proteinstruktur 88
DNA = Desoxyribonukleinsäure 152
– B-Konformation 155
– Doppelhelix 152
– mitochondriale (mtDNA) 99
– Struktur 154
– Z-Konformation 155
DNA-Polymerase 242
– DNA-Reparatur 153
– Eukaryont 244
DNA-Reparatur 153
DNA-Schädigung 155
– durch Strahlung 153
DNA-Strang, kodogener 126
dNDP = Desoxy-Nukleotiddiphosphat 228
Dopa = Dihydroxyphenylalanin 115, 248
Dopamin 115, 248, 287
Dopamin-Hydroxylase 200
Doppelhelix, DNA 152
dTMP = Desoxy-Thymidinmonophosphat 228
dUMP = Desoxy-Uridinmonophosphat 227
Dysproteinämie 300

E

E-Stelle = Exit-Stelle 205
EcoRI 97
eEF = eukaryontischer Elongationsfaktor 205
EF = Elongationsfaktor 205
Effekt, kooperativer 269
Ehlers-Danlos-Syndrom (EDS) 198
eIF = eukaryontischer Initiationsfaktor 208
Eikosanoid 186
Einzelstrangbindendes Protein (SSB) 126, 243
Eisen 94, 201
Eisenmangelanämie 95
Eiweiß *siehe* Protein
Elastase 265
Elektrophorese
– Gel- 96
– Papier- 299
Elongationsfaktor (EF) 205
Endopeptidase 112
Endoplasmatisches Retikulum (ER), glattes 291
Endorphin 287
Endosymbiontentheorie 99
Endoxidation 130
Energiegehalt, Nährstoffe 112
Energiegewinnung 130
– aerobe 156, 241
– anaerobe 156, 239, 241
Enhancer-Element 247
Enolase, Glykolyse 156
Enoyl-CoA-Hydratase 183
Enterohepatischer Kreislauf 285
Enterokinase 267
Entgiftung 225
Entzündung 169

– Akute-Phase-Proteine 300
Enzephalozele 165
Enzym 212, 273
Enzymaktivität 273
Enzyminhibition 212
Enzymkinetik 212
Epimerase, Galaktosestoffwechsel 194
Epoxidreduktase 188
ER = endoplasmatisches Retikulum, glattes 291
Ergokalziferol = Vitamin D_2 86
Ernährung 111
– künstliche 148
– parenterale 148
Erregungsweiterleitung, Neurotransmitter 288
Erysipel 283
Erythromycin 206
Erythropoetin 250
Erythrozyt
– Glutathion 108
– Glykolyse 157
– Laktatproduktion 241
ETF = elektronenübertragendes Flavoprotein 131
Ethanal (Acetaldehyd), Alkoholabbau 182
Ethanolabbau 182
Ethanolamin 248
Ethanolstoffwechsel 185
Etherlipid 104, 177
Euchromatin 154
Eukaryontischer Initiationsfaktor (eIF), Translation 208
Exit-Stelle (E-Stelle) 205
Exon 127
Exopeptidase 112
Extending 96
Extravasation 168
Extrazelluläre Matrix, Bindegewebe 196
Extrinsic Factor 139
Extrinsischer Weg, Blutgerinnung 230

F

Fab-Fragment 132
FAD 184, 274
$FADH_2$
– Atmungskette 129
– Zitratzyklus 218
Faktor, Blutgerinnung 233
β-Faltblatt 88
Farnesyl-PP = Farnesyldiphosphat 284
Farnesyldiphosphat (Farnesyl-PP) 284
Fas-Ligand 149
Fc-Fragment 132
Ferritin 94
Ferrochelatase 145
Ferrooxidase I = Caeruloplasmin 200
Fett 140
– Verdauung 265
Fettleber = Steatosis hepatis 185
Fettsäure 140
– Aktivierung 184
– essenzielle 141
– geradzahlige 141
– gesättigte 141
– nichtessenzielle 141
– ungeradzahlige, Abbau 138
– ungeradzahlige 141
– ungesättigte 141
Fettsäureabbau (β-Oxidation) 182
– Peroxisom vs. Mitochondrium 177
– Regulation 185
Fettsäuresynthase 209
Fettsäuresynthese 209
– Regulation 210
– Schrittmacherreaktion 210
Fettstoffwechselstörung 262
Fettsucht 212
Fibrin 233
Fibrinogen 233, 298
Fibrinogen-Rezeptor = GPIIb/IIIa-Rezeptor 162
Fibroblast 196
Fibrozyt 196
Filter, glomerulärer 251
Filtrationsrate, glomeruläre (GFR) 252
Fitzgerald-Faktor 233
Flavoprotein 129
– elektronenübertragendes (ETF) 131
Fletcher-Faktor = Präkallikrein 233
Fluidität, Membran 289
Fluor 201
5-Fluorouracil (5-FU) 229
Flush 249
FMN 274
Folgestrang, Replikation 243
Follikelphase 134
Folsäure 138, 163, 235
– Purinnukleotidsynthese 179
– Pyrimidinsynthese 227
Folsäure-Reduktase 163
Folsäureantagonist 228
Formyl-Tetrahydrofolsäure, Purinnukleotidsynthese 179
Frukose-1,6-Bisphosphatase, Glukoneogenese 240
Fruktokinase 166
Fruktose 166
– Abbau 167
– Aufbau 167
– Stoffwechsel 166
Fruktose-1,6-Bisphosphat
– Glukoneogenese 240
– Glykolyse 155
Fruktose-1-Phosphat, Fruktoseabbau 166
Fruktose-1-Phosphat-Aldolase 166
Fruktose-6-Phosphat
– Glukoneogenese 240
– Glykolyse 155
Fruktoseintoleranz 167
Führungsstrang, Replikation 243
Fumarat 119
– Harnstoffzyklus 170
– Zitratzyklus 217
Fumarathydratase, Zitratzyklus 217
Furosemid 252

G

G-Protein 278
G-proteingekoppelte Signaltransduktion 276
GABA = Gamma-Aminobuttersäure 76, 248, 286
$GABA_A$-Rezeptor 287
GAG = Glykosaminoglykan 220
Galaktokinase 194
Galaktosämie, klassische 196
Galaktose 194
– Stoffwechsel 194
Galaktose-1-Phosphat, Galaktosestoffwechsel 194
Galaktose-1-Phosphat-Uridyl-Transferase (GALT) 194
Galaktose-Glukose-Interkonversionsweg 194
Galle 265
Gallenfarbstoff 203, 265
Gallensäure 265, 285
Gallenstein 286
Gallensteinleiden 268
GALT = Galaktose-1-Phosphat-Uridyl-Transferase 194
Gamma-Aminobuttersäure (GABA) 76, 248, 286
Gamma-Carboxylierung 188, 233
Gamma-Globulin 133, 298
Gangliosid 141
Gastrin 175
Gastritis 176
Gaucher, Morbus 143
Gedächtniszelle 133
Gelbkörperphase 134
Gelelektrophorese 96
Genamplifikation 272
Genetischer Code 205
Gentechnik 96
Geranyl-PP = Geranyldiphosphat 284
Geranyldiphosphat (Geranyl-PP) 284
Gerinnung, plasmatische 160, 230
Gerinnungsfaktor 233
Gestagen 134
Gewebefaktor 230
Gewebehormon 187
Gewebethromboplastin 233
GFR = glomeruläre Filtrationsrate 252
GH = Growth Hormone 173
Gicht 280
Gichtanfall, akuter 280
Gierke, Morbus von 125
Gigantismus 174
GLDH = Glutamat-Dehydrogenase 121, 171
Globin 268
α_1-Globulin 298
α_2-Globulin 298
β-Globulin 298
γ-Globulin 133
Glomeruläre Filtrationsrate (GFR) 252
Glomerulärer Filter 251
GLP = Glucagon like Peptides 277
Glucagon like Peptides (GLP) 277
Glukagon 276
Glukagonom 278
1,4-Glukantransferase 124
Glukokinase 123
– Glykolyse 155
Glukokortikoid 245, 295
Glukoneogenese 240
Glukosamin 220
Glukose-1-Phosphat
– Galaktosestoffwechsel 194
– Glykogenabbau 124
– Glykogenstoffwechsel 123
Glukose-1-Phosphat-UTP-Transferase 123
Glukose-6-Phosphat
– Glukoneogenese 240
– Glykogenstoffwechsel 123
– Glykolyse 155
– Pentosephosphatweg 109
Glukose-6-Phosphat-Dehydrogenase
– Mangel 109
– Reaktion 108
Glukose-6-Phosphatase 124
– Glukoneogenese 240
– Mangel 124
Glukosetransporter (GLUT) 82
Glukozerebrosid 142
Glukuronidierung 225
Glukuronsäure 220
GLUT = Glukosetransporter 82
GLUT2 83
GLUT4 83
Glutamat 170, 248, 287
– Abbau 120
Glutamat-Dehydrogenase (GLDH) 121, 171, 200
Glutamat-Oxalacetat-Transaminase (GOT) 120
Glutamat-Pyruvat-Transaminase (GPT) 120
Glutamin 170
– Purinnukleotidsynthese 179
Glutaminsynthetase, Enzymklasse 274
Glutathion 108
Glutathionperoxidase 201
Glutathionperoxidase-Reaktion 108
Glutathionreduktase-Reaktion 108
Glycin 197, 287
– Gallensäure 285
– Häm-Biosynthese 145
– Kollagenbestandteil 196
– Purinnukleotidsynthese 179
Glycocholsäure 285
Glykogen
– Funktion 123
– Struktur 123
Glykogenabbau 124
Glykogenaufbau 123
Glykogenin 125
Glykogenolyse 124
Glykogenose 125
Glykogenphosphorylase 124
– Enzymklasse 274
Glykogenspeicherkrankheit 125
Glykogenstoffwechsel, Regulation 125
Glykogensynthetase 123
Glykokalix 259, 289
Glykolipid 141, 258
– Aufbau 22, 141
– Biosynthese 142
– Funktion 22, 141
– Membran 289
Glykolyse 155

– aerobe 156
– anaerobe 156
– Erythrozyt 157
– Regulation 156
Glykoprotein 259
– Membran 289
Glykosaminoglykan (GAG) 220
Glykosidase 111
Glykosylierung 258
Glykosyltransferase 124
– N-Glykosylierung 257
– Proteoglykan-synthese 221
Glyzerin-3-Phosphat
– Glyzerophospholipid 104
– Lipogenese 211
Glyzerinaldehyd-3-Phosphat
– Fruktoseabbau 166
– Glykolyse 155
Glyzerinaldehydkinase, Fruktoseabbau 166
Glyzerophosphatid = Phosphatidsäure = Diacylphosphoglyzerid 104
Glyzerophospholipid 103, 140, 291
– Biosynthese 104
GMP = Guanosinmonophosphat 154, 179
– Abbau 279
Golgi-Apparat 291
Gonadotropin 137
GOT = Glutamat-Oxalacetat-Transaminase 120
GPIb/IX-Rezeptor = vWF-Rezeptor 161
GPIIb/IIIa-Rezeptor = Fibrinogen-Rezeptor 162
GPIIb/IIIa-Rezeptor-Antagonist 162
GPT = Glutamat-Pyruvat-Transaminase 120
Gramfärbung 281
Granulozyt
– basophiler 168
– eosinophiler 168, 292
– neutrophiler 168
GRH = Growth Hormone Releasing Hormone 173
Growth Hormone (GH) 173
Gruppe, prosthetische 274
Guanin 179
– Abbau 279
Guanosin 179
Guanosinmonophosphat (GMP) 154, 179
– Abbau 279
Gyrase 242
Gyrasehemmer 128, 244

H

H-Antigen 257
β-Haarnadelbiegung 88
Hageman-Faktor = Faktor XII 233
Häm
– Abbau 202
– Aufbau 145
– Funktion 144
– Vorkommen 144
Hämoglobin 144
– Aufbau 268
– Funktion 268
– Sauerstoffbindungs-kurve 269
Hämopexin 298
Hämophilie 234
Hämoprotein 144
Hämosiderin 94
Hämostase 230
– primäre 160, 230
– sekundäre 230
Hämoxygenase 203
Haptoglobin 298
Harnsäure 279
Harnstoff 170
Harnstoffzyklus 170
– Enzymdefekte 172
Harnwegsinfekt 244
HbA_{1c} 83
HDL = high density lipoprotein 66, 260
Heinz-Innenkörperchen 110
Helicobacter pylori 176
Helikase 242
Hemeralopie 118
Hemmung
– kompetitive 213
– nichtkompetitive 214
Henle-Schleife 252
Heparansulfat 220
Heparin 189, 220, 232
Hepatolentikuläre Degeneration 202
Hereditäres Angioödem (HAE) 256
Herzinfarkt 262, 275
Heterochromatin 154
Heteroglykan 221
Heteronukleäre RNA (hnRNA) 126
Hexokinase, Glykolyse 155
Hexosemonophosphat-weg 109
HGPRT = Hypoxanthin-Guanin-Phosphoribosyltransferase 181
High density lipoprotein (HDL) 260
Hirninfarkt 151
Histamin 175, 248, 293
Histidin 248
Histon 153
HIV = Human Immunodeficiency Virus 93
HLA = Human Leucocyte Antigen 91
β-HMG-CoA = β-Hydroxy-β-Methyl-Glutaryl-CoA 238, 284
β-HMG-CoA-Lyase 238
β-HMG-CoA-Reduktase 284
β-HMG-CoA-Synthetase 238
HMK = Hochmolekulares Kininogen 233
hnRNA = heteronukleäre RNA) 126
Homocystein 191
– Umwandlung in Methionin 138
Homoglykan 221
Homoserin 191
Homozystinurie 194
Hormon, Signaltransduktion 245, 276
5HT-Rezeptor = 5-Hydroxy-tryptamin-Rezeptor 248
Human Immunodeficiency Virus (HIV) 93
Human Leucocyte Antigen (HLA) 91
Hungerstoffwechsel 238
Hurler, Morbus 222
Hyaluronsäure 220

Hydrophobe Wechselwirkung, Proteinstruktur 88
5-Hydroxyindolessigsäure 249
1α-Hydroxylase 85
5-Hydroxytryptamin = Serotonin 248
5-Hydroxytryptamin-Rezeptor (5HT-Rezeptor) 248
5-Hydroxytryptophan 248
17α-Hydroxyprogesteron 101
25-Hydroxycholekalziferol 85
Hydroxylysin, Kollagenbestandteil 196
Hydroxyprolin, Kollagenbestandteil 196
Hyperammonämie 172
Hypercholesterinämie 261
Hyperkortisolismus 297
Hyperlipidämie 262
Hyperlipoproteinämie 262
Hyperthyreose 224
Hypertonie
– arterielle 199
– portale 299
Hypertriglyzeridämie 261
Hyperurikämie 182, 280
Hypokalzämie 160
Hypoparathyreoidismus 160
Hypothyreose 224
Hypoxanthin 179, 279
Hypoxanthin-Guanin-Phosphoribosyltransferase (HGPRT) 181

I

Iduronsäure 220
Ig = Immunglobulin 132
IGF = Insulin like Growth Factor 173
Ikterus 203
– hepatischer 106, 204
– posthepatischer 204
– prähepatischer 204
Iminosäure 120
Immunabwehr
– spezifische 90
– unspezifische 90, 168
Immunglobulin (Ig) 132, 298
Immunglobulin A (IgA) 133
Immunglobulin D (IgD) 133
Immunglobulin E (IgE) 133, 293
Immunglobulin G (IgG) 133
Immunglobulin M (IgM) 133
Immunglobulinklasse 133
Immunkomplexreaktion 292
Immunsystem 90, 168
IMP = Inosinmonosphat 179, 279
Infektion, opportunistische 93
Initiationsfaktor, Translation 205
Initiationskomplex
– Transkription 126
– Translation 205
Inosin 179, 279
Inosinmonophosphat (IMP) 179, 279
Inositoltriphosphat, IP_3 276
INR = International Normalized Ratio 189
Insulin 82
Insulin like Growth Factor (IGF) 173
Insulinmangel 84
– absoluter 238
Interkalation 244
Interkonvertierung, Enzym 275
Intermediate density lipoprotein (IDL) 261
International Normalized Ratio (INR) 189
Intrinsic Factor 139
Intrinsischer Weg, Blutgerinnung 230
Intron 127
Ionenbeziehung, Proteinstruktur 88
IP_3 = Inositoltriphosphat 276
Isoleucin, Abbau 215
Isopentenyl-PP = Isopentenyldiphosphat 284
Isoprenderivat 140
Isoprenoid 140
Isozitrat, Zitratzyklus 217
Isozitratdehydrogenase 211, 217

J

Jod 201

K

Kainat-Rezeptor 288
Kallikrein 233
Kalziferol = Vitamin D 86, 116
Kalzitonin 158
Kalzitriol = Vitamin-D-Hormon 85, 159
– Niere 253
Kalzium
– Blutgerinnung 233
– im menschlichen Körper 159
– intrazelluläres 158
Kanzerogenese 271
β-Karotin 116
Karzinoid 249
Karzinoid-Syndrom 250
Karzinom 272
Katalase 110, 144
– Peroxisom 177
Katalytische Aktivität 273
Katecholamin 114, 287
Katecholamin-O-Methyl-Transferase (COMT) 114
Kayser-Fleischer-Korneal-ring 202
Kearns-Sayre-Syndrom (KSS) 100
Keratansulfat 220
Ketoazidose 238
Ketogenese 237
α-Ketoglutarat 121, 171, 217
α-Ketoglutarat-Dehydrogenase 235, 217
Ketonkörper 237
KHK = koronare Herzkrankheit 262
Killerzelle, natürliche 168
Kinase, Phosphorylierung 275
Kininogen, hochmolekulares (HMK) 233
Klassische Galaktosämie 196
Klonierung 97
Knollenblätterpilz 128

Kobalt 201
Kodogener DNA-Strang 126
Koenzym 274
Koenzym Q = Ubichinon 129, 235
Kohlenhydrat, Verdauung 111
Kohlenstoffgerüstabbau, Aminosäureabbau 191
Kollagen 196
– Biosynthese 196
Komplementfaktor C1 256
Komplementsystem 254
Komplex I (NADH-Ubichinon-Oxidoreduktase) 129
Komplex II (Succinat-Ubichinon-Oxidoreduktase) 129
Komplex III (Ubihydrochinon-Cytochrom-c-Oxidoreduktase) 129
Komplex IV (Cytochrom-c-Oxidase) 129
Komplex V (F1-F0-ATP-Synthase) 129
Kongenitale Agammaglobulinämie Typ Bruton 133
Konjugationsreaktion 225
Konnexin 290
Kontrazeption 136
Kooperativer Effekt 269
Koronare Herzkrankheit (KHK) 262
Kortikoliberin 295
Kortikotropin 295
Kortisol 245, 295
Kreatinin 250
Krebs 272
Krebs-Zyklus 219
Krebsentstehung 272
Krebsgen 272
Kretinismus 225
Kropf 224
Kugelzellanämie 292
Kumarin 190
Kupfer 200
Kupfer-ATPase 200
Kussmaul-Atmung 239

L

L-Methyl-Malonyl-CoA-Isomerase 138
β-Laktamase 283
β-Laktamring 283
Laktat
– anaerober Stoffwechsel 239
– Metabolismus 241
Laktatazidose 242
Laktatdehydrogenase 156, 200, 274
– Reaktion 157, 240
Laktose 111, 194
Landsteiner 259
LCAT = Lecithin-Cholesterin-Acyl-Transferase 261
LDL = low density lipoprotein 260
Leber 106
– Biotransformation 225
– Exportproteine 106
– Stoffwechselfunktionen 106
– Verfettung 185
Leberversagen 300
– akutes 107
– Paracetamolvergiftung 226
Leberzirrhose 300
Lecithin = Phosphatidylcholin 103, 229
Lecithin-Cholesterin-Acyl-Transferase (LCAT) 261
Leitstrang, Replikation 243
Lektin, mannosebindendes (MBL) 255
Lektin-Weg 255
Lesch-Nyhan-Syndrom 182
Leucin, Abbau 215
Leukotrien 187
Leukozyt 91
Ligase 242
Ligation 98
Lineweaver-Burk-Diagramm 214
Linker-DNA 153
Linolensäure 141
Linolsäure 141
Lipase
– Magen- 176
– Pankreas- 265
Lipid 140
– Einteilung 140
– Verdauung 265
Lipiddoppelschicht, Membran 289
Lipidspeicherkrankheit 143
Lipogenese 209
Lipokortin 295
Liponamid 218, 274
α_1-Lipoprotein (HDL) 298
β-Lipoprotein (LDL) 298
Lipoprotein 260
– Stoffwechsel 262
Lipoproteinlipase (LPL) 260
Liposom 105
Lipoxygenase 187
Lobärpneumonie 208
Lorenzos „Öl“ 178
Low density lipoprotein (LDL) 260
Lungenentzündung 208
Lutealphase 134
Lysolecithin 261
Lysozym 281
Lysyloxidase 197, 200

M

MAC = Membranangriffskomplex 255
Magen 175
Magenlipase 176
Magensaft 174
Magenschleimhautentzündung 176
Major Histocompatibility Complex (MHC) 91
Makrolidantibiotikum 206
Makrophage 168
Malat 217
Malatdehydrogenase 200, 240
– Zitratzyklus 218
Malonyl-CoA, Fettsäuresynthese 209
Mammakarzinom 271
Mangan 201
MAO = Monoaminooxidase 114, 200, 249, 274
Marcumar 190
Mastzelle 293

Matrix, extrazelluläre des Bindegewebes 196
Matrix-Metalloproteinase 200
MBL = mannosebindendes Lektin 255
MCH = Mean Corpuscular Hemoglobin 139
MCV = Mean Corpuscular Volume 139
Membran 289
Membranangriffskomplex (MAC) 255
Membranprotein 290
Menachinon = Vitamin K_2 190
Menadion = Vitamin K_3 190
Meningomyelozele 165
Meningozele 165
Menstruationszyklus 134
MEOS = mikrosomales ethanoloxidierendes System 182
Messenger-RNA (mRNA) 126
Metanephrin 114
Metarhodopsin II 117
Methionin
– Abbau 191
– Resynthese 193
– Synthese aus Homocystein 138
Methioninsynthase 138
Methotrexat (MTX) 229
Methylcobalamin 138
Methylen-Tetrahydrofolsäure, Pyrimidinsynthese 227
Mevalonsäure 284
MHC = Major Histocompatibility Complex 91
Michaelis-Konstante 213
Michaelis-Menten-Modell 213
Mikropille 136
Mikrosomales ethanoloxidierendes System (MEOS) 182
Milchzucker 194
Mineralokortikoid 245, 297
Minipille 136
Mischfunktionelle Oxygenase 226
Mitochondrienerkrankung 100
Mitochondrium 99
– DNA 99
Mitomycin C 245
Mizelle 266
Molekularbiologie, Arbeitsmethoden 96
Molybdän 201
Monoaminooxidase (MAO) 114, 200, 249, 274
Monoglyzerid 140
Monoxygenase, cytochrom-P450-abhängige 226, 297
Monozyt 168
mRNA = Messenger-RNA 126
mtDNA = mitochondriale DNA 99
Mukopolysaccharid 222
Mukopolysaccharidose 222
Mukopolysaccharidspeicherkrankheit 222
Mukoviszidose 113
Muraminidase 281
Murein 281
Muskelgewebe, Laktatproduktion 241
Myoglobin 144
– Sauerstoffbindungskurve 269
Myokardinfarkt 275

N

N-Acetyl-Glukosamin 281
N-Acetyl-Muraminsäure 281
N-Acetylglutamat 170
N-Glykosylierung 257, 259
N-terminales Ende 89
$Na+/K+/2Cl^-$-Kotransporter 252
Nachtblindheit 118
NAD^+ 184, 274
$NADH+H^+$
– Atmungskette 129
– Pentosephosphatweg 108
– Zitratzyklus 218
NADH-Ubichinon-Oxidoreduktase = Komplex I 129
Nährstoff 112
Nahrungsbestandteile 111
– essenzielle 111
Natürliche Killerzelle 168
Nebennierenrindeninsuffizienz, primäre 247
Nekrose 150
Neuralrohrdefekt 165
Neuropeptid 287
Neurotransmitter 286
Niacin 235, 249
Nicht-Histonprotein 153
Niere 250
Nierenversagen, chronisches 253
NK-Zelle = natürliche Killerzelle 168
NMDA-Rezeptor 288
Noradrenalin 115, 287
Normetanephrin 114
Northern Blot 97
Nukleinsäure 152
– DNA 152
– RNA 154
– Synthese 154
Nukleosid 181
– Purin- 179
– Pyrimidin- 227
Nukleosiddiphosphat 181
Nukleosidmonophosphat 181
Nukleosidtriphosphat 181
Nukleosom 153
Nukleotid 181
– Aufbau 181
– DNA- 152
– Purin- 179
– Pyrimidin- 227
Nukleotidexzisionsreparatur 153

O

O-Glykosylierung 259
Öl 140
Ölsäure 141
Östradiol 136
Östrogen 134
Östron 136
Okazaki-Fragment 243
Oligopeptid 87
OMP = Orotidinmonophosphat 227
Onkogen 271
– virales 271
– zelluläres 271

Opioid, endogenes 287
Opsin 117
Opsonisierung 254
Optisch-enzymtischer Test 273
Ornithin, Harnstoffzyklus 170
Ornithin-Transcarbamylase 170
Ornithin-Transcarbamylase-Mangel (OTC-Mangel) 172
Orotidin 227
Orotidinmonophosphat (OMP) 227
Orotsäure 170, 227
Osteomalazie 87
Ovulation 134
Oxalacetat
– Glukoneogenese 240
– Zitratzyklus 217
β-Oxidation
– Mitochondrium 177
– Peroxisom 177
Oxidative Phosphorylierung 128
Oxidativer Stress 110
Oxosäure-Dehydrogenase 217
Oxygenase, mischfunktionelle 226
Oxytocin 263

P

P 53 *siehe* Trp 53
P-Stelle = Peptidyl-Stelle 205
P/O-Quotient 131
Palindromische DNA-Sequenz 97
Palmitinsäure 141
PALP = Pyridoxalphosphat 120, 191, 249, 274
Pankreas 265
Pankreas-Carboxypeptidase 200
Pankreaslipase 265
Pankreassekret 265
Pankreatitis, akute 268
Pankreozymin 267
Pantothensäure 235
Papierelektrophorese 299
Paracetamol 226
– Vergiftung 226
Parathormon (PTH) 158
pAVK = periphere arterielle Verschlusskrankheit 263
PCR = Polymerase-Kettenreaktion 97
Pellagra 249
Penicillin 282
Penicillinase 283
Pentosephosphatweg 108
Penumbra 151
PEP-Carboxykinase, Glukoneogenese 240
Pepsin 111, 176
Pepsinogen 176
Peptid 87
Peptidase 111
Peptidbindung 87
Peptidoplykan 281
Peptidyl-Stelle (P-Stelle) 205
Peptidyltransferase 205
Periphere arterielle Verschlusskrankheit = pAVK 263
Peroxid 110
Peroxidase 144
Peroxisom 176
Phagolysosom 168
Phagozytose 168
Phase-I-Reaktion, Biotransformation 225
Phase-II-Reaktion, Biotransformation 225
Phenprocoumon 190
Phenylalanin, Abbau 119
Phenylalanin-Hydroxylase 119
Phenylketonurie (PKU) 121
Phosphatidsäure = Diacylphosphoglyzerid = Glyzerophosphatid 104
Phosphatidylcholin = Lecithin 103, 229
Phosphatidylethanolamin 103
Phosphatidylserin 104
Phosphoenolpyruvat
– Glukoneogenese 240
– Glykolyse 156
Phosphofruktokinase 155
Phosphoglukomutase 123-124
Phospholipase A, Enzymklasse 274
Phospholipase A_2 186, 265
Phospholipid 103, 265
– Membran 289
Phosphoribosylpyrophosphat (PRPP) 229
– Purinnukleotidsynthese 179
Phosphoribosyltransferase 182
Phosphorylase α 124
Phosphorylierung
– Enzym 275
– oxidative 128
Photorezeptor, Sehvorgang 117
Phyllochinon = Vitamin K_1 116, 188
Pille 136
PKU = Phenylketonurie 121
Plasmalogen 104, 177
Plasmamembran 289
Plasmaprotein 298
Plasmazelle 132
Plasminogen 298
Plättchenstimulus 162
Pneumonie 208
Polyadenylierung 127
Polymerase 242
Polymerase-Kettenreaktion (PCR) 97
Polynukleotid 152
Polyolweg 167
Polypeptid 87
Polysaccharid 111
Polysom 207
POMC = Proopiomelanokortin 246, 295
Porphobilinogen 145
Porphobilinogen-Synthase 145
Porphyria cutanea tarda 146
Porphyrie 146
Porphyrin 145
Portale Hypertonie 299
Posttranslationale Modifizierung, Aminosäuren 148
PPW = Pentosephosphatweg 108
Präalbumin 298
Präkallikrein = Fletcher-Faktor 233

Präproinsulin 82
Pregnenolon 297
Pricktest 294
Primärstruktur
– DNA 154
– Protein 87
Primase 242
Primer 243
Prion 89
Prionenerkrankung 89
Proaccelerin 233
Procarboxypeptidase 265
Proelastase 265
Proenzym 275
Progesteron 136
Proinsulin 82
Prokollagen 197
Prokonvertin 233
Prolaktin 101
Prolin, Kollagenbestandteil 196
Promotor 126
Proopiomelanokortin (POMC) 246, 295
Prophospholipase A_2 265
Prostacyclin 186
Prostaglandin 186
Prostaglandinsynthesehemmer 176
Prostazyklin 186
Prosthetische Gruppe 274
Protease 111, 265
Protein 87
– einzelstrangbindendes (SSB) 126, 243
– Membran- 290
– Struktur 87
– Verdauung 111
Protein C 232
Protein S 232
Proteinbiosynthese 205
Proteoglykan 220
Proteolyse, limitierte von Enzymen 275
Prothrombin 233, 298
Protonenpumpenhemmer 176
Protoonkogen 271
Protoporphyrinogen IX 145
Proximaler Tubulus 252
Prozessierung, hnRNA 126
PRPP = Phosphoribosylpyrophosphat 229
– Purinnukleotidsynthese 179
PRPP-Amidotransferase 179, 182
Pseudopodie 168
PTCA = perkutane transluminale Koronarangioplastie 276
PTH = Parathormon 159
Ptyalin 111
Punktmutation 272
Purin, Abbau 279
Purinbase 154, 179
Purinnukleotid 179
– Abbau 279
– Synthese 179
Purinring 179
Pyridoxalphosphat (PALP) 120, 191, 249, 273
Pyridoxin = Vitamin B_6 119, 235
Pyrimidin
– Abbau 279
– Synthese 227
Pyrimidinbase 154, 227
Pyrimidinnukleotid 227
– Abbau 279
– Funktion 229
– Synthese 227
Pyrimidinring 227
Pyruvat
– Glukoneogenese 240
– Glykolyse 156
Pyruvatcarboxylase, Glukoneogenese 240
Pyruvatdehydrogenase 218, 235, 274
Pyruvatkinase, Mangel 157
Pyruvatkinase, Glykolyse 156

Q

Quartärstruktur, Protein 89
Quick-Test 161
Quick-Wert 189

R

RAAS = Renin-Angiotensin-Aldosteron-System 198
Rachitis 87
Reaktion, anaplerotische 219
Redox-Koenzym 184
5α-Reduktase 102
Reduktionsäquivalent
– Atmungskette 128
– Zitratzyklus 219
Regulation, allosterische 275
Releasing Faktor (RF), Translation 206
Remnant 262
Renin 198, 253
Renin-Angiotensin-Aldosteron-System (RAAS) 198
Replikation 242
– Eukaryont 244
– Hemmstoffe 244
– Prokaryont 243
– semikonservative 244
Replikationsgabel 243
Resorption
– Kohlenhydrate 111
– Lipide 265
– Proteine 111
Resorptionsorte 112
Restriktionsenzym 97
Retinal 116
Retinoid 117
Retinol 116
Retinolbindendes Protein 298
Retinsäure 117
Retinylpalmitat 116
Reverse Transkriptase (RT) 96
β-Rezeptorantagonist 115
RF = Releasing Faktor, Translation 206
Rhinitis, allergische 294
Rhodopsin 117
Riboflavin = Vitamin B_2 235
Ribonukleinsäure (RNA) 154
Ribonukleotid 154
Ribonukleotidreduktase 228
Ribose, Umwandlung in Desoxyribose 228
Ribose-5-Phosphat
– Pentosephosphatweg 108

– Purinnukleotidsynthese 179
– Pyrimidinsynthese 229
Ribosom 207
Ribosomale RNA (rRNA) 127
Riesenwuchs 174
RNA, Typen 127
RNA = Ribonukleinsäure 154
RNA-Polymerase 126, 207
RNA-Primer 243
Rohrzucker 166
Rosenthal-Faktor = Faktor XI 233
Roxithromycin 206
rRNA = ribosomale RNA 127
Rübenzucker 166
Rückkopplung, negative (Produkthemmung) 275

S

S = Svedberg-Einheit 207
S-Adenosylmethionin (SAM) 114, 191, 274
Saccharose 111, 166
Salvage Pathway 181
Salzsäure, Magensaft 174
SAM = S-Adenosylmethionin 114, 191, 274
Sammelrohr 252
Sarkom 272
Sauerstoffbindungskurve
– Hämoglobin 269
– Myoglobin 269
Sauerstoffradikal 110
Schiff-Base 120
Schilddrüsenerkrankung 224
Schilddrüsenhormon 223
Schlafstörung 289
Schlaganfall 151, 263
Schleifendiuretikum 252
Schwangerschaftsverhütung 137
Second Messenger 278
Sehvorgang 117
Sekretin 267
Sekundärstruktur
– DNA 154
– Protein 87
Selektion, T-Lymphozyten 91
Selen 201
Selenocystein 201
Sensibilisierungsphase 293
Serin 191, 248
– Abbau 121
Serotonin = 5-Hydroxytryptamin 248
Sexualhormon 297
– männliches 101
– weibliches 134
Sichelzellanämie 270
Signaltransduktion
– Hormon 276
– G-proteingekoppelte 276
– lipophiles Hormon 245
Silencer-Element 247
Single strand binding protein (SSB) 126, 243
Small nuclear RNA (snRNA) 127
snRNP 128
Solenoid 153
Somatoliberin 173
Somatomedin 173
Somatostatin 173
Somatotropin (STH) = Wachstumshormon 173
Somatotropin Inhibiting Hormon (SIH) 173
Somatotropin Releasing Hormon (SRH) 173
Somatotropinüberschuss 174
Sorbit 167
Sorbit-Dehydrogenase 167
Sorbitol 167
Southern Blot 97
Speichel 112
Speisezucker 166
Sphärozytose 292
Sphinganin 142
Sphingolipid 291
– Biosynthese 142
Sphingomyelin 104, 141, 291
Sphingophospholipid 104, 141, 291
– Biosynthese 142
Sphingosin 141
Spina bifida 165
Spleißen 127
Spleißosom 128
Spurenelemente 200
Squalen 284
SRH = Somatotropin Releasing Hormon 173
SSB = single strand binding proteins 126, 243
Start-Codon 205
Starter-tRNA 205
Stearinsäure 141
Steatorrhoe 268
Steatosis hepatis = Fettleber 185
Sterkobilin 203
Sterkobilinogen 203
Steroid 140
Steroiddiabetes 297
Steroidhormon 245
– Synthese 297
STH = Somatotropin, Wachstumshormon 173
Stickstoff, Aminosäureabbau 171
Stopp-Codon 205
Strahlung, DNA-Schädigung 153
Streptokokken 283
Streptomycin 206
Stress, oxidativer 110
Struma 224
Stuart-Prower-Faktor = Faktor X 233
Substratkettenphosphorylierung 156
– Zitratzyklus 218
Succinat, Zitratzyklus 217
Succinat-Ubichinon-Oxidoreduktase = Komplex II 129
Succinatdehydrogenase
– Atmungskette 129
– Zitratzyklus 217
Succinyl-CoA
– Häm-Biosynthese 145
– Zitratzyklus 217
Succinyl-CoA-Synthetase, Zitratzyklus 217
Sulfatid 141-142
Superoxiddismutase 110, 200
Surfactant 104
– Mangel 105
Svedberg-Einheit (S) 207
Sympatholytikum 115
Synapse, chemische 287

T

T-Helfer-Lymphozyt = $CD4^+$-T-Lymphozyt 90
T-Helferzelle *siehe* T-Helfer-Lymphozyt
T-Lymphozyt 90
– zytotoxischer 90
T-Zell-Rezeptor (TZR) 92
T-Zelle *siehe* T-Lymphozyt
T-zellvermittelte Reaktion vom Spättyp 292
T_3 = Trijodthyronin 223
T_4 = Thyroxin 223
Taq-Polymerase 96
TATA-Bindeprotein (TBP) 127
TATA-Box 126
Taurin, Gallensäure 285
Taurocholsäure 285
TBG = thyroxinbindendes Globulin 224, 298
TBP = TATA-Bindeprotein 127
Template 96
Terpen 140
Tertiärstruktur 208
– DNA 155
– Protein 88
Test, optisch-enzymatischer 273
Testosteron 102
Tetrahydrobiopterin 119
Tetrahydrofolsäure (THF, FH4) 138, 163, 274
– Purinnukleotidsynthese 179
– Pyrimidinsynthese 227
Tetrazyklin 207
TF = tissue factor, Gewebefaktor 230
TFPI = tissue factor pathway inhibitor 234
TH_1-Lymphozyt 90
TH_2-Lymphozyt 90
THF = Tetrahydrofolsäure 138, 163, 274
Thiamin = Vitamin B_1 235
– Mangel 218
Thiaminpyrophosphat (TPP) 235, 274
Thiokinase 184
Thioredoxin 228
Threonin 248
– Abbau 121
Thrombin 233
Thrombomodulin 232
Thromboplastinzeit 161, 189
Thromboxan 186
Thrombozyt 162
Thrombozytenaggregationshemmer 162
Thrombozytenzahl 161
Thymidin 227
Thymidinmonophosphat (TMP) 154, 227
– Abbau 280
Thymidylat-Synthetase 227
Thymin 227
– Abbau 280
Thymindimerisierung 153
Thyreoglobulin 223
Thyreoliberin 223
Thyreotropin 223
Thyreotropin Releasing Hormon (TRH) 223
Thyroideastimulierendes Hormon = TSH 223
Thyroxin (T_4) 223
Thyroxinbindendes Globulin = TBG 298
Tissue Factor Pathway 230
Tissue Factor Pathway Inhibitor = TFPI 234
Tissue Faktor (TF) 233
TMP = Thymidinmonophosphat 154, 227
– Abbau 280
Tokopherol = Vitamin E 116
Topoisomerase 126, 242
TPP = Thiaminpyrophosphat 235, 274
Transaminierung, Aminosäureabbau 120
Transcortin 298
Transcuprein 201
Transducin 117
Transfer-RNA (tRNA) 127, 207
Transferrin 94, 298
Transformation 97
Transketolase 235
Transkortin 296
Transkriptase, reverse 96
Transkription 126
– Hemmstoffe 128
– Initiationskomplex 126
Transkriptionsblase 126
Transkriptionsfaktor 126
Translation 205
– Hemmstoffe 47, 206
– Initiationskomplex 205
Translokation
– Kanzerogenese 272
– Translation 205
Transpeptidase 282
Transthyretin = Präalbumin 298
TRH = Thyreotropin Releasing Hormon) 223
Triacylglyzerin = Triglyzerid 140
– Aufbau 141
– Funktion 141
– Verdauung 265
Triglyzerid = Triacylglyzerin 140
– Aufbau 141
– Funktion 141
– Verdauung 265
Triglyzeridsynthese 211
Trijodthyronin, reverses, rT3 223
Trijodthyronin (T_3) 223
Trikarbonsäurezyklus 219
Triokinase 166
Triosephosphatisomerase-Reaktion 155, 271
Tripeptid 87
tRNA = Transfer-RNA 127, 207
tRNA-Synthetase 207
Trp 53 151, 271
Trypsin 112, 265
– Enzymklasse 274
Trypsininhibitor 267
Trypsinogen 265
TSH = thyroideastimulierendes Hormon 223
Tuberkulose 128
Tubulus
– distaler 252
– proximaler 252
Tubulustyp 100
Tumorsuppressorgen 271
Tumorsuppressorgen Trp 53 151, 271
Tyrosin 115, 119

Tyrosinase 200
Tyrosinkinaserezeptor 84
TZR = T-Zell-Rezeptor 92

U

Überempfindlichkeitsreaktion 292
Übergewicht 212
Ubichinon (Koenzym Q, CoQ) 129, 274
Ubihydrochinon-Cytochrom-c-Oxidoreduktase = Komplex III 129
UDP = Uridindiphosphat 227
UDP-Galaktose, Galaktosestoffwechsel 194
UDP-Galaktose-4-Epimerase 194
UDP-Glukose 229
– Galaktosestoffwechsel 194
– Glykogenstoffwechsel 123
UDP-Glukuronsäure 229
UMP = Uridinmonophosphat 154, 227
– Abbau 280
Uracil 227
– Abbau 280
Uridin 227
Uridindiphosphat (UDP) 227
Uridinmonophosphat (UMP) 154, 227
– Abbau 280
Uridintriphoshat (UTP) 228
Urobilin 203
Urobilinogen 203
Uronsäure 220
Uroporphyrin III 145
Uroporphyrinogen III 145
UTP = Uridintriphoshat 228
UV-Strahlung, DNA-Schädigung 153

V

v-Onkogen 271
V_1-Rezeptor 263
V_2-Rezeptor 263
Valin, Abbau 215
Valium 289
Van-der-Waals-Kräfte, Proteinstruktur 88
Vanillinmandelsäure 114
Vasopressin 263
Vektor 97
Verdauung 112
– Enzyme 267
– Fette 265
– Kohlenhydrate 111
– Proteine 111
Verhütung, Schwangerschafts- 137
Very low density lipoprotein (VLDL) 260
Verzweigtkettenkrankheit 217
Vitamin 118
– fettlösliches 116
Vitamin A 116
– Mangel 118
Vitamin B_1 = Thiamin 218, 235
– Mangel 218, 236
Vitamin B_2 = Riboflavin 235
Vitamin B_6 = Pyridoxin 119, 235, 249
Vitamin B_{12} = Cobalamin 138, 235
– Mangel 139
Vitamin C = Ascorbinsäure 235
Vitamin D = Kalziferol 85, 116
– Mangel 87
Vitamin D_2 = Ergokalziferol 86
Vitamin D_3 = Cholekalziferol 85
Vitamin E = Tokopherol 116
Vitamin H = Biotin 235
Vitamin K = Phyllochinon 116, 188, 233
Vitamin-K-Antagonist 189
Vitamin-D-Hormon = Kalzitriol 85, 158
VLDL = very low density lipoprotein 260
von Gierke, Morbus 125
von-Willebrand-Faktor (vWF) 162
von-Willebrand-Jürgens-Syndrom 163
vWF = von-Willebrand-Faktor 162
vWF-Rezeptor = GPIb/IX-Rezeptor 161

W

Wachs 140
Wachstumshormon = Somatotropin (STH) 173
Wasserstoffperoxid 110
– Entgiftung 177
Wernicke-Enzephalopathie 237
Western Blot 97
Wilson, Morbus 202
Wundrose 283

X

Xanthin 179, 279
Xanthinoxidase 280
Xanthosin 179
Xanthosinmonophosphat (XMP) 179
Xerophthalmie 118
XMP = Xanthosinmonophosphat 179

Z

Z-Konformation, DNA 155
Zellmembran 289
Zellwand, Bakterium 281
Zerebrosid 141-142
Zink 200
Zinkfinger 200
Zinn 201
Zitrat 217
Zitratlyase 240
Zitratsynthase 217, 240
Zitratzyklus 217
Zuckersäure 220
Zymogen 265
Zystische Fibrose 113
Zytostatikum 229
– 5-Fluorouracil (5-FU) 229
– Folsäureantagonist 229
Zytotoxische Reaktion 292
Zytotoxischer T-Lymphozyt = $CD8^+$-T-Lymphozyt 90